

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg winorelbiny, co odpowiada 13,85 mg winianu winorelbiny.

Każda fiołka 1 ml zawiera 10 mg winorelbiny w postaci winianu.

Każda fiołka 5 ml zawiera 50 mg winorelbiny w postaci winianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Roztwór przezroczysty, bezbarwny do żółtawego; pH 3,3 – 3,8.

Produkt rozcieńczony: osmolarność rozcieńczonego produktu wynosi około 330 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Winorelbina jest wskazana w leczeniu:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wyłącznie do podawania w infuzji dożylniej.

Produkt leczniczy Vinorelbine Strides należy podawać pod kontrolą lekarza mającego znaczne doświadczenie w leczeniu cytostatykami.

Podawanie wyłącznie dożylnie po odpowiednim rozcieńczeniu.

Podawanie dooponowe winorelbiny może grozić śmiercią.

Instrukcje dotyczące stosowania i przygotowania produktu do użycia: patrz punkt 6.6.

Produkt leczniczy Vinorelbine Strides może być podawany w powolnym bolusie (przez 6-10 minut) po rozcieńczeniu w 20-50 ml fizjologicznego roztworu chlorku sodu lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) lub w krótkiej infuzji (20-30 minut) po rozcieńczeniu w 125 ml fizjologicznego roztworu chlorku sodu lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Po zakończeniu podawania zawsze należy przepłukać żyłę, podając infuzję z co najmniej 250 ml roztworu izotonicznego.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

W monoterapii zwykle podaje się dawkę 25-30 mg/m² pc., raz na tydzień. W polichemioterapii schemat leczenia jest określony protokołem. Można stosować zwykłą dawkę (25-30 mg/m² pc.), ale częstość podawania należy zmniejszyć, np. dawka podawana 1. i 5. dnia co trzeci tydzień lub dawka podawana 1. i 8. dnia co trzeci tydzień, w zależności od schematu dawkowania.

Rak piersi z przerzutami

Zwykle podaje się dawkę 25-30 mg/m² pc., raz na tydzień.

Maksymalna tolerowana dawka w jednym podaniu: 35,4 mg/m² pc.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Na podstawie doświadczenia klinicznego nie stwierdzono istotnych różnic w przypadku pacjentów w podeszłym wieku w odniesieniu do odsetka odpowiedzi, jakkolwiek nie można wykluczyć większej wrażliwości u niektórych spośród tych pacjentów. Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę winorelbiny.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Farmakokinetyka winorelbiny nie zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu umiarkowanym do ciężkiego. W ramach ostrożności zaleca się jednak zmniejszenie dawki do 20 mg/m² pc. i dokładną kontrolę parametrów hematologicznych w przypadku pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Stosowanie u dzieci

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci, dlatego nie zaleca się podawania produktu dzieciom.

4.3 Przeciwwskazania

- Stwierdzona nadwrażliwość na winorelbiny lub inne alkaloidy barwinka bądź którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Liczba granulocytów obojętnochłonnych < 1500/mm³ lub ciężkie, trwające lub ostatnio przebyte zakażenie (w ciągu 2 tygodni).
- Liczba płytek krwi < 100000/mm³
- Ciąża (patrz punkt 4.6).
- Karmienie piersią należy przerwać podczas leczenia winorelbiny (patrz punkt 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciw żółtej gorączce (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Wyłącznie do podawania dożylnego.

Produkt leczniczy Vinorelbine Strides należy podawać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii.

Leczenie powinno być prowadzone pod ścisłą kontrolą parametrów hematologicznych (określenie stężenia hemoglobiny, liczby leukocytów, granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy wykonać przed każdą nową infuzją), ponieważ zahamowanie czynności układu krwiotwórczego stanowi główne ryzyko podczas leczenia winorelbina.

Głównym działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę jest neutropenia. Działanie to się nie kumuluje i najniższą wartość (nadir) osiąga pomiędzy 7. a 14. dniem leczenia, 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 $100000/\text{mm}^3$, należy odłożyć leczenie aż do powrotu prawidłowych wartości.

Jeśli u pacjenta występują objawy obiektywne lub subiektywne przypominające zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Farmakokinetyka winorelbiny nie zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu umiarkowanym do ciężkiego. Informacje dotyczące dostosowania dawki u tej grupy pacjentów podano w punkcie 4.2.

Ze względu na niewielkie wydalanie przez nerki, nie ma podstaw farmakokinetycznych do zmniejszenia dawki winorelbiny u pacjentów z niewydolnością nerek. Patrz punkt 4.2.

Nie należy stosować produktu leczniczego Vinorelbine Strides w leczeniu skojarzonym z radioterapią, jeśli pole napromieniania obejmuje wątrobę.

Szczególnie przeciwwskazane jest podawanie podczas leczenia szczepionki przeciw żółtej gorączce, a także innych żywych, atenuowanych szczepionek. Leczenie skojarzone winorelbina i silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 jest niezalecane (patrz punkt 4.5).

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Vinorelbine Strides z oczami; istnieje ryzyko ciężkiego podrażnienia, a nawet owrzodzenia rogówki, jeśli produkt zostanie rozpylony pod ciśnieniem. W takim przypadku należy natychmiast przepłukać oczy roztworem chlorku sodu (0,9%) do wstrzykiwań i skontaktować się z okulistą.

Należy rozważyć podjęcie działań profilaktycznych, aby uniknąć ryzyka skurczu oskrzeli - zwłaszcza w leczeniu skojarzonym z mitomycyną C. Pacjentów ambulatoryjnych należy poinformować, że w razie duszności należy poinformować lekarza.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje swoiste dla winorelbiny

- Jest prawdopodobne, że leczenie skojarzone winorelbina i innymi produktami leczniczymi toksycznymi dla szpiku może zwiększać działania niepożądane hamowania czynności szpiku kostnego.
- CYP3A4 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie winorelbiny, a leczenie skojarzone z produktami silnie indukującymi CYP3A4 (takimi jak fenytoina, fenobarbital, ryfampicyna, karbamazepina, *Hypericum perforatum*) lub hamującymi (takimi jak

itakonazol, ketokonazol, inhibitory proteazy HIV, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon) może powodować, że ten izoenzym zaburzy stężenie winorelbiny (patrz punkt 4.4).

- Vinorelbine Strides jest substratem dla P-glikoproteiny i leczenie skojarzone z innymi produktami, które hamują (np. rytonawirem, klarytromycyną, cyklosporyną, werapamilem, chinidyną) lub indukują (patrz lista produktów indukujących CYP3A4 podana powyżej) to samo białko transportowe może zaburzać stężenie winorelbiny. Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia skojarzonego produktem leczniczym Vinorelbine Strides i lekami silnie modulującymi to białko transportujące przez błony.
- Nie stwierdzono wzajemnych interakcji farmakokinetycznych, jeśli winorelbina podawano w skojarzeniu z cisplatyną w kilku cyklach leczenia. Jednakże u pacjentów leczonych winorelbina i cisplatyną występowanie granulocytopenii zgłaszano częściej niż u pacjentów otrzymujących winorelbina w monoterapii.

Interakcje swoiste dla alkaloidów barwinka

- Stosowanie skojarzone, które należy uwzględnić:
Mitomycyna C: zwiększa się ryzyko skurczu oskrzeli i duszności; w rzadkich wypadkach stwierdzono śródmiąższowe zapalenie płuc.

Interakcje typowe dla wszystkich leków cytotoksycznych

Ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepicy, w przypadku chorób nowotworowych częste jest stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego. Duża zmienność wewnątrzsobnicza dotycząca krzepnięcia krwi podczas chorób i możliwość występowania interakcji pomiędzy doustnymi produktami przeciwzakrzepowymi i chemioterapią przeciwnowotworową wymagają, w przypadku podjęcia decyzji o zastosowaniu doustnych produktów przeciwzakrzepowych, zwiększenia częstości wykonywania oznaczeń wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio).

- Przeciwwskazane podawanie równoległe

szczepionka przeciw żółtej gorączce: potencjalne ryzyko śmiertelnej, ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej (patrz punkt 4.3).

- Niezalecane podawanie równoległe

Stosowanie żywych, atenuowanych szczepionek (poza szczepionką przeciw żółtej gorączce, patrz przeciwwskazane stosowanie równoległe) nie jest zalecane, ze względu na ryzyko 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*) (patrz punkt 4.4).

Fenytoina: Istnieje ryzyko zaostrzenia drgawek z powodu zmniejszenia wchłaniania żołądkowo-jelitowego fenytoiny przez winorelbina.

- Stosowanie skojarzone, które należy uwzględnić

Cyklosporyna, takrolimus: nadmierna immunosupresja z ryzykiem rozrostu limfatycznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podejrzewa się, że winorelbina podawana w okresie ciąży powoduje ciężkie wady wrodzone. Dane dotyczące stosowania winorelbiny u kobiet w ciąży są niewystarczające. W badaniach reprodukcji na zwierzętach winorelbina powodowała zgony zarodków i płodów i działała teratogennie (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować winorelbiny podczas ciąży; patrz punkt 4.3.

Kobiety w wieku rozrodczym w trakcie leczenia winorelbina powinny stosować skuteczną antykoncepcję, a w przypadku zajścia w ciążę powinny poinformować lekarza.

Jeśli istnieje ważne wskazanie do stosowania winorelbiny w okresie ciąży, należy poinformować pacjentkę o ryzyku dla nienarodzonego dziecka i uważnie kontrolować przebieg ciąży.

Należy również rozważyć możliwość skorzystania z poradnictwa genetycznego.

Karmienie piersią

Nie jest wiadome, czy winorelbina przenika do mleka kobiet karmiących. Nie badano przenikania winorelbiny do mleka u zwierząt. Przed rozpoczęciem leczenia winorelbina należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Winorelbina może mieć działanie genotoksyczne. Dlatego też doradza się mężczyznom, którzy są leczeni winorelbina, aby zrezygnowali z poczęć dzieci w czasie trwania leczenia i do 6 miesięcy (minimum 3 miesiące) po jego zakończeniu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować podczas leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu skuteczną metodę antykoncepcji. Po leczeniu winorelbina istnieje ryzyko trwałej niepłodności, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o ewentualnej możliwości konserwacji nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono 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. Ze względu jednak 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 definiuje się w sposób następujący:* bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), 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 wobec przewodu pokarmowego z nudnościami, wymiotami, zapaleniem jamy ustnej i zaparciami, przemijające zwiększenie parametrów czynnościowych wątroby, łysienie i miejscowe zapalenie żyły.

Uwzględniono dodatkowe działania niepożądane na podstawie doniesień po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgodnie z klasyfikacją MedDRA (częstość nieznaną)

Szczegółowe informacje dotyczące działań niepożądanych

Działania podano korzystając z klasyfikacji 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	<p><u>Często</u>: Zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze o różnym umiejscowieniu (układ oddechowy, moczowy, pokarmowy), w stopniu łagodnym do umiarkowanego, zazwyczaj ustępujące po zastosowaniu odpowiedniego leczenia.</p> <p><u>Niezbyt często</u>: ciężka posocznica z innymi zaburzeniami czynności układu pokarmowego.</p> <p><u>Bardzo rzadko</u>: Powikłana posocznica, niekiedy prowadząca do śmierci.</p> <p><u>Częstość nieznana</u>: Posocznica z neutropenią.</p>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<p><u>Bardzo często</u> 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%).</p> <p><u>Często</u> Trombocytopenia (G3 – 4: 2,5%) – może wystąpić, ale rzadko ma charakter ciężki.</p> <p><u>Częstość nieznana</u>: Gorączka neutropeniczna.</p>
Zaburzenia układu immunologicznego	<p><u>Częstość nieznana</u>: Ogólne reakcje alergiczne, np. anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny lub reakcje typu anafilaktycznego.</p>
Zaburzenia endokrynologiczne	<p><u>Częstość nieznana</u>: Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH).</p>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<p><u>Rzadko</u>: Ciężka hiponatremia.</p> <p><u>Częstość nieznana</u>: Brak łaknienia.</p>
Zaburzenia układu nerwowego	<p><u>Bardzo często</u>: Zaburzenia neurologiczne (G 3-4: 2,7%) w tym utrata głębokich odruchów ścięgnistych; osłabienie kończyn dolnych w przypadku długotrwałej chemioterapii.</p> <p><u>Niezbyt często</u>: Ciężkie parestezje z objawami neuroczuciowymi i neuro ruchowymi występują niezbyt często</p> <p><u>Bardzo rzadko</u>: Zespół Guillaina-Barrégo.</p> <p>Działania te są zazwyczaj odwracalne.</p>
Zaburzenia serca	<p><u>Rzadko</u>: Choroba niedokrwienności serca (dławica piersiowa, zawał serca).</p> <p><u>Bardzo rzadko</u>: Tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca.</p>
Zaburzenia naczyniowe	<p><u>Niezbyt często</u>: niedociśnienie, nadciśnienie, zaczerwienienie i uczucie zimna w kończynach.</p> <p><u>Rzadko</u>: Ciężkie niedociśnienie, zapaść.</p>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<p><u>Niezbyt często</u>: Podobnie jak w przypadku innych alkaloidów barwinka, podczas podawania produktu Vinorelbine Strides mogą wystąpić duszność i skurcz oskrzeli.</p> <p><u>Rzadko</u>: U niektórych pacjentów, którym podawano produkt Vinorelbine Strides w skojarzeniu z mitomycyną, stwierdzono śródmiąższową chorobę płuc.</p>

Zaburzenia żołądka i jelit	<p><u>Bardzo często:</u> Zapalenie jamy ustnej (G1-4: 15% podczas monoterapii produktem Vinorelbine Strides); nudności i wymioty (G 1-2: 30,4% i G 3-4: 2,2%); leki przeciwwymiotne mogą zmniejszyć ich występowanie.</p> <p>Głównym objawem są zaparcia (G 3-4: 2,7%), które rzadko przechodzą w porażenną niedrożność jelit w monoterapii produktem Vinorelbine Strides oraz (G3-4: 4,1%) w przypadku podawania produktu Vinorelbine Strides w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.</p> <p>Biegunka i zapalenie przełyku.</p> <p><u>Rzadko:</u> Porażenna niedrożność jelit; leczenie można wznowić po przywróceniu prawidłowej motoryki jelit; zgłaszano zapalenie trzustki.</p>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<p><u>Bardzo często:</u> Zgłaszano przemijające zwiększenie parametrów czynnościowych wątroby (G 1-2) bez objawów klinicznych (AspAT u 27,6% i AlAT u 29,3%).</p>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p><u>Bardzo często:</u> Może wystąpić łysienie, zazwyczaj łagodne (G3-4: 4,1% w przypadku podawania produktu Vinorelbine Strides jako jedyne chemioterapeutyki).</p> <p><u>Rzadko:</u> W przypadku podawania produktu Vinorelbine Strides zgłaszano uogólnione reakcje skórne.</p> <p><u>Częstość nieznana:</u> Rumień dłoni i stóp.</p>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p><u>Często:</u> Ból stawów, w tym ból żuchwy i ból mięśni.</p>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p><u>Często:</u> Zwiększenie stężenia kreatyniny.</p>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p><u>Bardzo często:</u> Stany w miejscu podania mogą obejmować rumień, piekący ból, przebarwienie żyły i miejscowe zapalenie żyły (G 3-4: 3,7% w przypadku podawania produktu Vinorelbine Strides jako jedyne chemioterapeutyki).</p> <p><u>Często:</u> U pacjentów, którym podawano produkt Vinorelbine Strides, stwierdzano osłabienie, zmęczenie, gorączkę, ból o różnym umiejscowieniu, w tym ból w klatce piersiowej i ból w obrębie guza.</p> <p><u>Rzadko:</u> Rzadko obserwowano miejscową martwicę. Prawidłowe ułożenie kaniuli dożylniej lub cewnika i wstrzyknięcie w bolusie, po którym następuje obfite przepłukanie żyły po wstrzyknięciu, może ograniczyć te działania.</p>

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może doprowadzić do ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego z gorączką i zakażeniem; obserwowano ponadto niedrożność porażenną jelita. Zaleca się leczenie podtrzymujące, takie jak przetoczenie krwi, podanie czynnika wzrostu i antybiotyków o szerokim spektrum działania. Nie jest znane antidotum.

Ponieważ nie istnieje specyficzne antidotum dla przedawkowania winorelbiny podanej dożylnie, w przypadku przedawkowania konieczne jest leczenie objawowe, np.

- ciągła kontrola czynności życiowych i uważne monitorowanie pacjenta,
- codzienna kontrola morfologii krwi obwodowej, aby spostrzec konieczność przetoczenia krwi, podania czynnika wzrostu i dostrzec konieczność zastosowania intensywnej terapii i zminimalizowania ryzyka zakażenia,

- środki zapobiegawcze lub do leczenia niedrożności porażennej,
- kontrola układu krążenia oraz czynności wątroby,
- w przypadku powikłań spowodowanych zakażeniem może być konieczne zastosowanie antybiotyku o szerokim spektrum działania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, alkaloidy *Vinca* i ich analogi, kod ATC: L01CA04
 Vinorelbine Strides jest produktem leczniczym cytostatycznym z rodziny alkaloidów barwinka.

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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzono ocenę parametrów farmakokinetycznych winorelbiny we krwi.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym jest duża, średnio $22,2 \text{ l.kg}^{-1}$ (zakres: $7,5\text{-}39,7 \text{ l.kg}^{-1}$), co wskazuje na znaczną dystrybucję do tkanek. Wiązanie z białkami osocza jest niewielkie (13,5%). Winorelbina wiąże się jednak w znacznym stopniu z komórkami krwi, szczególnie z płytkami krwi. 78% całkowitej winorelbiny związanej we krwi było związane z płytkami krwi, zaś 4,8% z limfocytami. Winorelbina jest w znacznym stopniu wychwytywana w płucach; na podstawie biopsji chirurgicznych płuc stwierdzono stężenie do 300-krotnie większe niż w surowicy. Nie stwierdzono winorelbiny w ośrodkowym układzie nerwowym.

Metabolizm

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

Koniugatów siarczanowych lub glukuronidowych nie stwierdzono.

Eliminacja

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

Usuwanie przez nerki jest niewielkie (< 20% dawki podanej dożylnie) i dotyczy głównie związku macierzystego. Wydalanie z żółcią stanowi główną drogę eliminacji niezmiennionej winorelbiny, stanowiącej główny wykrywany związek, oraz jej metabolitów.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę winorelbiny. Pomimo to nie jest wskazane zmniejszenie dawki z powodu niewielkiego wydalania przez nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Jedno badanie dotyczyło wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę winorelbiny u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do wątroby. W tym badaniu stwierdzono, że zmiany wystąpiły tylko w średnim klirensie winorelbiny, kiedy zajęte było powyżej 75% wątroby.

Ponadto przeprowadzono badanie fazy I farmakokinetyki z dostosowaniem dawki u pacjentów nowotworem z zaburzeniem czynności wątroby: u 6 pacjentów z zaburzeniami umiarkowanymi (bilirubina < 2 x norma i aminotransferazy < 5 x norma) leczonych dawką do 25 mg/m² pc. i u 8 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami (bilirubina > 2x norma i (lub) aminotransferazy > 5 x norma) leczonych dawką do 20 mg/m² pc. Średni całkowity klirens w tych dwóch grupach był podobny do poziomu u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Oznacza to, że farmakokinetyka winorelbiny nie zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu umiarkowanym do ciężkiego. Dla zachowania ostrożności zaleca się jednak zmniejszenie dawki do 20 mg/m² pc. i ściśle monitorowanie parametrów hematologicznych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby: patrz punkty 4.2 i 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku

Przeprowadzono badanie winorelbiny u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 70 lat) z niedrobnokomórkowym rakiem płuc; stwierdzono, że wiek nie wpływa na farmakokinetykę winorelbiny. Ze względu jednak na osłabienie pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność zwiększając dawkę winorelbiny, patrz punkt 4.2.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Udokumentowano, że istnieje ścisła zależność pomiędzy ekspozycją krwi na winorelbine a zmniejszeniem liczby leukocytów lub leukocytów wielojądrowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Właściwości mutagenne i działanie rakotwórcze

W badaniach przeprowadzonych u zwierząt winorelbina indukowała powstawanie aneuploidów i poliploidów. Można ocenić, że u ludzi winorelbina może również wykazywać działanie genotoksyczne (powstawanie aneuploidów i poliploidów). Wyniki badań nad działaniem rakotwórczym u myszy i szczurów były negatywne, ale badano tylko małe dawki.

Badania toksyczności reprodukcyjnej

Podczas badań dotyczących wpływu na reprodukcję przeprowadzonych u zwierząt działanie było obserwowane po podaniu dawek subterapeutycznych. Zaobserwowano toksyczny wpływ na zarodek i płód, taki jak zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego i opóźnienie kostnienia.

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

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzone u psów i małp nie wykazały żadnych działań niepożądanych na układ sercowo-naczyniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Leku Vinorelbine Strides nie należy rozcieńczać roztworami o odczynie zasadowym (ryzyko wytrącania).

Ponieważ nie przeprowadzono badań zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Oryginalne opakowanie

2 lata

Po pierwszym otwarciu

Zawartość fiołki należy zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu fiołki.

Okres ważności po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu roztworem fizjologicznym chlorku sodu lub roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%), stabilność fizyczna i chemiczna odtworzonego roztworu została potwierdzona przez 24 godziny w temperaturze 2 - 8°C i nieprzekraczającej 25°C w stężeniu od 0,5 mg/ml do 3,0 mg/ml.

Ze względów mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast.

Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania roztworu przed użyciem ponosi użytkownik; w przypadku przechowywania w temperaturze 2-8°C okres przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin, chyba że rozcieńczenie odbywa się w warunkach aseptycznych kontrolowanych i potwierdzonych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

W opakowaniu do sprzedaży

Przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C (w lodówce). Fiołkę przechowywać w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka 1 ml: fiołka z bezbarwnego szkła (typ I) z korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem i jasnoniebieskim zabezpieczeniem typu „flip off” w tekturowym pudełku.

Fiołka 5 ml: Fiołka z bezbarwnego szkła (typ I) z korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem i jasnoniebieskim zabezpieczeniem typu „flip off” w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

1 x fiołka 1 ml

1 x fiołka 5 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wyłącznie do jednorazowego użytku, wyrzucić nieużyty produkt.

Przygotowanie produktu do stosowania

Roztwory produktów cytotoksycznych do wstrzykiwań może przygotowywać i podawać wyłącznie przeszkolony, specjalistyczny personel znający stosowane produkty, w warunkach zapewniających ochronę środowiska, a w szczególności ochronę personelu mającego styczność z produktami leczniczymi. Niezbędne jest oddzielne miejsce do przygotowywania produktu. W miejscu tym nie wolno palić, jeść ani pić.

Personel musi być wyposażony w odpowiednie środki, czyli fartuchy z długimi rękawami, maski ochronne, czepki, gogle ochronne, jałowe rękawiczki jednorazowe, osłony ochronne na miejsce pracy i worki na odpady.

Strzykawki i zestawy do wlewu należy przygotowywać ostrożnie, aby nie dopuścić do wycieku (zaleca się stosowanie złączy Luera).

Rozlany lub wyciekający roztwór należy zetrzeć mając założone rękawice ochronne.

Należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do ekspozycji pracownic w ciąży.

Należy bezwzględnie unikać kontaktu roztworu z oczami. W razie kontaktu roztworu produktu z oczami należy natychmiast, dokładnie przepłukać oczy dużą ilością roztworu soli fizjologicznej. W razie podrażnienia zwrócić się o poradę do okulisty.

W razie kontaktu ze skórą dokładnie przemyć zanieczyszczone miejsce wodą.

Na koniec dokładnie oczyścić narażone miejsce oraz umyć dłonie i twarz.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Nie ma niezgodności między produktem Vinorelbine Strides a fiolkami szklanymi, workami z PVC, workami z octanu winylu i strzykawkami polipropylenowymi.

W przypadku polichemioterapii nie wolno mieszać produktu Vinorelbine Strides z innymi produktami leczniczymi.

Podawanie dooponowe jest przeciwwskazane: patrz punkty 4.2 i 4.4.

Produkt Vinorelbine Strides należy podawać wyłącznie we wlewie dożylnym.

Produkt leczniczy Vinorelbine Strides może być podawany w powolnym bolusie (przez 6-10 minut) po rozcieńczeniu w 20-50 ml fizjologicznego roztworu chlorku sodu lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) lub w krótkiej infuzji (20-30 minut) po rozcieńczeniu w 125 ml fizjologicznego roztworu chlorku sodu lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Po zakończeniu podawania zawsze należy przepłukać żyłę, podając infuzję z co najmniej 250 ml roztworu izotonicznego.

Winorelbina należy podawać wyłącznie dożylnie. Należy bezwzględnie upewnić się przed rozpoczęciem wlewu, że kaniula została właściwie wprowadzona do żyły. Jeśli winorelbina dostanie się do otaczającej tkanki podczas wlewu dożylnego, może wystąpić znaczne podrażnienie. W takim wypadku należy przerwać wlew, przepłukać żyłę roztworem chlorku sodu i podać pozostałą część dawki do innej żyły. W razie wynaczynienia należy podać dożylnie glikokortykosteroidy, aby zmniejszyć ryzyko zapalenia żyły.

Należy ostrożnie postępować z wydaliniami i wymiocinami.

Usuwanie odpadów

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO