

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Navirel 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Winorelbina (w postaci winianu) 10 mg/ml

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

Każda fiolka o objętości 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.

Przezroczysty roztwór, bezbarwny lub bladożółty.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Winorelbina wskazana jest w leczeniu:

- w monoterapii pacjentów z rakiem piersi z przerzutami (stadium IV) w przypadku, gdy leczenie chemioterapią zawierającą antracykliny i taksany okazało się nieskuteczne lub nieodpowiednie.
- niedrobnokomórkowego raka płuc (stadium III lub IV).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Winorelbina musi być stosowana pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii.

Podawanie wyłącznie dożylnie.

Stosowanie dokanałowe jest przeciwwskazane.-

U dorosłych:

- Stosowana zazwyczaj dawka winorelbiny to 25 – 30 mg/m² powierzchni ciała jeden raz na tydzień.

W połączeniu z innymi cytostatykami dokładną dawkę należy określić zgodnie z protokołem leczenia.

Winorelbine można podawać w powolnym bolusie (5 – 10 minut) po rozcieńczeniu w 20 – 50 ml soli fizjologicznej lub w roztworze glukozy 50 mg/ml (5 %) lub w postaci krótkiego wlewu (20 – 30 minut) po rozcieńczeniu w 125 ml soli fizjologicznej lub w roztworze glukozy 50 mg/ml (5 %). Po podaniu żyła musi zostać przepłukana roztworem soli fizjologicznej.

Modyfikacje dawki:

Metabolizm i klirens winorelbiny odbywa się w większości w wątrobie: jedynie 18,5 % zostaje wydalone w postaci niezmienionej w moczu. Brak prospektywnych badań dotyczących zmian metabolizmu substancji czynnej na jej efekt farmakodynamiczny, w celu sporządzenia wytycznych

dotyczących zmniejszenia dawek winorelbiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z rakiem piersi zmiany klirensu winorelbiny nie występują w obecności umiarkowanej liczby przerzutów do wątroby (tj. 75 % wątroby zajęte przez nowotwór). U tych pacjentów brak jest farmakokinetycznych podstaw do zmniejszenia dawek winorelbiny.

U pacjentów z dużą ilością przerzutów do wątroby (tj. > 75 % wątroby zajęte przez nowotwór), rzeczywisty wpływ na niezdolność wątroby do eliminowania leków nie został opisany. U tych pacjentów sugeruje się empirycznie redukcję dawki o 1/3 i zaleca się ściśle monitorowanie objawów toksyczności hematologicznej.

Niewydolność nerek

Brak jest farmakokinetycznych podstaw do zmniejszenia dawki winorelbiny u pacjentów z niewydolnością nerek.

Czynnikiem określającym toksyczność dawki winorelbiny jest głównie neutropenia. Występuje ona zwykle między dniem 8 a 12 po podaniu leku, trwa krótko i nie kumuluje się. Jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza niż 2000/mm³ i (lub) liczba płytek krwi poniżej 75 000/mm³ leczenie należy wstrzymać do czasu poprawy. Przewiduje się opóźnienie podawania leku o 1 tydzień w około 35 % kursów leczenia.

Maksymalna tolerowana dawka w przypadku jednorazowego podania: 35,4 mg/m² powierzchni ciała.

Maksymalna całkowita dawka w przypadku jednorazowego podania: 60 mg m² powierzchni ciała.

Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

W praktyce klinicznej nie stwierdzono istotnej różnicy wśród pacjentów w podeszłym wieku w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie, jednak nie można wykluczyć silniejszej reakcji u takich pacjentów. Wiek nie wpływa na farmakokinetykę winorelbiny: patrz punkt 5.2.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na winorelbiny lub inne alkaloidy barwinka
- Liczba granulocytów obojętnochłonnych < 2000/mm³ lub ciężkie zakażenie, trwające lub przebyte w ciągu ostatnich 2 tygodni
- Liczba trombocytów poniżej 75 000/mm³
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby niezwiązane z chorobą nowotworową
- Łączenie ze szczepionką przeciw żółtej febrze
- Laktacja (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Winorelbiny należy podawać wyłącznie dożylnie. Stosowanie dokanałowe jest przeciwwskazane. Po wlewie żyła musi zostać przepłukana roztworem soli fizjologicznej.
- Winorelbina musi być podawana dożylnie z dużą precyzją: Przed podaniem winorelbiny należy upewnić się, że kaniula jest prawidłowo umiejscowiona w żyłę. Jeśli w czasie dożylnego podawania nastąpi wynaczynienie winorelbiny, może to spowodować poważne miejscowe podrażnienie. W takim przypadku podawanie leku należy natychmiast przerwać, przepłukać żyłę fizjologicznym roztworem soli, a pozostałą dawkę podać do innej żyły. W przypadku wynaczynienia leku można podać dożylnie glikokortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka zapalenia żyły.
- Leczenie powinno być prowadzone pod ścisłą kontrolą hematologiczną (określenie stężenia hemoglobiny i liczby leukocytów, granulocytów i płytek krwi przed każdym nowym wstrzyknięciem). Jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza niż 2000/mm³ i

- (lub) liczba płytek krwi poniżej 75 000/mm³ leczenie powinno zostać wstrzymane do czasu poprawy, a pacjenta należy poddać obserwacji (patrz punkt 4.2).
- Jeśli u pacjenta występują objawy wskazujące na zakażenie, należy niezwłocznie poddać pacjenta badaniom.
 - W przypadku poważnego zaburzenia czynności wątroby dawkę należy zredukować: zalecana jest ostrożność i konieczne jest staranne monitorowanie parametrów hematologicznych (patrz punkt 4.2).
 - Ponieważ wydalanie nerkowe leku jest niewielkie, u pacjentów z niewydolnością nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2 i 5.2).
 - Winorelbina nie powinna być stosowana łącznie z radioterapią, jeśli pole napromieniania obejmuje okolice wątroby.
 - Silne inhibitory lub leki indukujące CYP3A4 należy podawać ostrożnie w związku z ryzykiem zmiany stężenia winorelbiny (patrz punkt 4.5).
 - Ten produkt leczniczy nie jest zasadniczo zalecany w połączeniu z żywymi, atenuowanymi szczepionkami (patrz punkt 4.5).
 - Zasadniczo nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego równocześnie z itrakonazolem i fenytoiną (patrz punkt 4.5).
 - W celu uniknięcia skurczu oskrzeli – szczególnie jeśli produkt leczniczy jest stosowany w skojarzeniu z mitomycyną C – należy rozważyć odpowiednie środki ostrożności. Pacjenci leczeni ambulatoryjnie powinni zostać poinformowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia duszności.
 - Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie chorobowym.
 - Należy unikać jakiegokolwiek kontaktu leku z oczami: istnieje ryzyko silnego podrażnienia a nawet owrzodzenia rogówki, jeżeli dojdzie do rozpylenia pod ciśnieniem. Jeżeli nastąpi kontakt z oczami, należy natychmiast przepłukać oko roztworem soli fizjologicznej.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie winorelbiny i cisplatyny (bardzo częste połączenie) nie wywiera wpływu na parametry farmakokinetyczne. Jednakże przy tym połączeniu występowanie granulocytopenii jest częstsze, niż podczas monoterapii winorelbina.

Ponieważ winorelbina jest metabolizowana głównie przez enzym CYP3A4, stosowanie jednocześnie leków wpływających pobudzająco (np. fenytoina, ryfampicyna, fenobarbital, karbamazepina i dziurawiec) lub hamująco na ten enzym (np. itrakonazol, ketokonazol, klarytromycyna, erytromycyna i rytonawir) może zmieniać farmakokinetykę winorelbiny.

Stosowanie alkaloidów barwinka i mitomycyny C zwiększa ryzyko skurczów oskrzeli i duszności. Donoszono o rzadkich przypadkach śródmiąższowego zapalenia płuc, szczególnie u pacjentów leczonych winorelbina w połączeniu z mitomycyną.

Nie wolno równocześnie podawać itrakonazolu w związku z ryzykiem zwiększonej neurotoksyczności.

Cyklosporyna, takrolimus: Należy brać pod uwagę nadmierną immunosupresję z ryzykiem limfoproliferacji.

Winorelbina jest substratem glikoproteiny P i jej stosowanie z lekami hamującymi (np. werapamil, cyklosporyna i chinidyna) lub pobudzającymi to białko może wpływać na stężenie winorelbiny.

Jeśli pacjent otrzymuje leki przeciwzakrzepowe częstość monitorowania INR należy zwiększyć, w związku z dużym międzyosobniczym zróżnicowaniem krzepnięcia podczas leczenia oraz możliwością interakcji pomiędzy doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i chemioterapią przeciwnowotworową.

Zasadniczo nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego równocześnie z atenuowanymi

szczepionkami (patrz punkt 4.4). W przypadku szczepionki przeciwko żółtej febrze równoczesne stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.6 Ciąża i laktacja

- Ciąża

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania leku u kobiet w ciąży. W badaniach reprodukcji u zwierząt winorelbina wykazywała działanie letalne i teratogenne na zarodek i płód. Kobiety leczone winorelbina muszą stosować skuteczną antykoncepcję. Leku nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie wskazane. W przypadku ciąży w okresie leczenia należy brać pod uwagę możliwość konsekwencji genetycznych.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia i przez trzy miesiące po jego zakończeniu oraz poinformować lekarza w przypadku zajścia w ciążę.

Winorelbina może powodować działania genotoksyczne. W związku z tym wskazane jest, aby mężczyźni leczeni winorelbina nie płodzili dzieci podczas leczenia i do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia.

- Laktacja

Nie ma danych na temat przenikania winorelbiny do mleka matki. Karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Toksyczność na szpik kostny i zaburzenia żołądkowo-jelitowe są najczęstszymi i najistotniejszymi działaniami niepożądanymi winorelbiny w monoterapii i w terapii łączonej z innymi lekami. W chemioterapii winorelbina w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi należy zwrócić uwagę na fakt, że wymienione działania niepożądane mogą występować częściej i w większym natężeniu niż w trakcie i po zakończeniu stosowania monoterapii. Ponadto należy uwzględnić dodatkowe specyficzne działania niepożądane innych produktów leczniczych.

Przedziały częstości występowania Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często

Zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze w różnych miejscach

Niezbyt często

Ciężka posocznica z inną niewydolnością jelitową

Rzadko

Posocznica

Bardzo rzadko

Posocznica z powikłaniami, posocznica zakończona zgonem pacjenta

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często

Neutropenia (3 stopnia: 24,3 % i 4 stopnia: 27,8 % w monoterapii), niedokrwistość (3/4 stopnia: 7,4 % w monoterapii)

Często

Trombocytopenia (3/4 stopnia: 2,5 %), neutropenia z

	gorączką, posocznica neutropeniczna z potencjalnym zgonem w 1,2 % przypadków)
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Często</u> Reakcje alergiczne (reakcje skórne, reakcje oddechowe) <u>Rzadko</u> Układowe reakcje uczuleniowe (anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Rzadkie</u> Niedobór sodu we krwi <u>Bardzo rzadko</u> Nieodpowiednie wydzielanie hormonu antydiuretycznego (SIADH)
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Zaburzenia neurologiczne (3 stopnia: 2,6 %; 4 stopnia: 0,1 %), zaparcia (3/4 stopnia: 2,7 % w monoterapii, 3/4 stopnia: 4,1 % w leczeniu skojarzonym) (patrz także „Zaburzenia żołądka i jelit”), osłabienie głębokich odruchów ścięgniastych <u>Często</u> Parestezja z objawami czuciowymi i ruchowymi <u>Niezbyt często</u> Niedrożność porażenna jelit (patrz także „Zaburzenia żołądka i jelit”) <u>Rzadko</u> Oslabienie kończyn dolnych <u>Bardzo rzadko</u> Zespół Guillaina-Barre’a
Zaburzenia serca	<u>Rzadko</u> Choroba niedokrwienności serca, jak dławica piersiowa, przemijające zmiany zapisu elektrokardiogramu, zawał mięśnia sercowego <u>Bardzo rzadko</u> Tachykardia, kołatanie serca i zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	<u>Niezbyt często</u> Niedociśnienie, nadciśnienie, nagłe zaczerwienienie i obwodowe uczucie zimna <u>Rzadko</u> Ciężkie niedociśnienie, zapaść
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Często</u> Duszność, skurcz oskrzeli <u>Rzadko</u> Śródmiąższowa choroba płuc <u>Bardzo rzadko</u> Niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Zaparcie (3/4 stopnia: 2,7 % w monoterapii, 3/4 stopnia: 4,1 % w leczeniu skojarzonym) (patrz również „Zaburzenia układu nerwowego”), nudności, wymioty (3/4 stopnia: 2,2 %

	w monoterapii), biegunka, zapalenie jamy ustnej, zapalenie przełyku, jadłowstręt <u>Niezbyt często</u> Niedrożność porażenna jelit (patrz również „Zaburzenia układu nerwowego” <u>Rzadko</u>
	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Bardzo często</u> Nieprawidłowe wartości prób wątrobowych (zwiększone stężenie całkowitej bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Łysienie (> 2 stopnia: 4,1 % w monoterapii) <u>Często</u> Reakcje skórne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Często</u> Ból mięśni, ból stawów <u>Rzadko</u> Ból szczęk
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u> Podwyższone stężenie kreatyniny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, gorączka, ból w różnych miejscach, astenia, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, odbarwienie w miejscu podania, zapalenie żył w miejscu podania <u>Rzadko</u> Martwica w miejscu podania

4.9 Przedawkowanie

Istnieją doniesienia o przypadkach ostrego przedawkowania u ludzi: takie przypadki mogą prowadzić do hipoplazji szpiku kostnego i czasami przebiegać z infekcją, gorączką i niedrożnością porażenną jelit. Zwykle wdrażane jest leczenie wspomagające według uznania lekarza, takie jak przetoczenie krwi lub zastosowanie antybiotyków o szerokim spektrum. Nie jest znane żadne antidotum.

W razie przedawkowania konieczne jest leczenie objawowe, ponieważ nie ma określonego antidotum dla przedawkowania winorelbiny podanej dożylnie, np.:

- Stała kontrola czynności życiowych i uważny monitoring pacjenta.
- Codzienna kontrola liczby krwinek w celu stwierdzenia ewentualnej potrzeby transfuzji krwi, podania czynników wzrostu, w celu wykrycia potrzeby intensywnej opieki oraz zminimalizowania ryzyka zakażenia.
- Środki zapobiegawcze lub terapeutyczne przy porażennej niedrożności jelit.
- Kontrola układu krążenia i czynności wątroby.
- W przypadku komplikacji spowodowanych infekcją może wystąpić konieczność zastosowania terapii antybiotykowej o szerokim spektrum. W przypadku porażennej niedrożności jelit może być konieczna dekompresja za pomocą sondy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, alkaloidy barwinka
Kod ATC: L01C A04

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

Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się preferencyjnie z mikrotubulami mitotycznymi, natomiast na mikrotubule aksonalne działa tylko w dużych stężeniach. Jej zdolność skręcania mikrotubuli jest mniejsza niż winkrystyny. Winorelbina blokuje mitozę w fazie G2-M i powoduje śmierć komórki w interfazie lub w trakcie następnej mitozy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym w bolusie lub infuzji, stężenie winorelbiny w surowicy można opisać za pomocą trzech krzywych wykładniczych wydalania. Końcowa faza wydalania odzwierciedla długi okres półtrwania, większy niż 40 godzin. Całkowity klirens winorelbiny jest duży (0,97 – 1,26 l/h/kg).

Substancja czynna jest szeroko rozprowadzana w organizmie z objętością dystrybucji w zakresie 25,4 – 40,1 l/kg. Penetracja winorelbiny do tkanki płucnej jest znaczna, ze stosunkiem stężenia tkanka/osocze większym od 300, co stwierdzono w badaniu obejmującym biopsję chirurgiczną. Stopień wiązania z białkami osocza jest umiarkowany (13,5 %), ale stopień wiązania z płytkami krwi jest duży (78 %). Farmakokinetyka wykazywała liniowość po podaniu dożylnym do dawki 45 mg/m². Winorelbina jest pierwotnie metabolizowana przez CYP3A4 cytochromu P450. Wszystkie metabolity zostały zidentyfikowane i nie wykazują aktywności z wyjątkiem 4-O-deacetylwinorelbiny, która jest głównym metabolitem we krwi.

Wydalenie nerkowe jest małe (< 20 % dawki). U ludzi wykrywano niewielkie stężenia deacetylwinorelbiny, ale winorelbina jest zasadniczo wykrywana jako niezmienny związek w moczu. Wydalenie substancji czynnej następuje głównie poprzez drogi żółciowe i składa się z metabolitów oraz głównie z niezminionej winorelbiny.

Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek na dystrybucję winorelbiny, pomimo to nie jest wskazane zmniejszenie dawki na podstawie zmniejszonego nerkowego wydalania. U pacjentów z przerzutami do wątroby zmiany wystąpiły tylko w średnim klirensie winorelbiny, kiedy zajęte było powyżej 75 % wątroby. U 6 pacjentów z nowotworem i z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $\leq 2 \times$ GGN i aminotransferazy $\leq 5 \times$ GGN) leczonych dawką do 25 mg/m² powierzchni ciała i u 8 pacjentów z nowotworem i z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $> 2 \times$ GGN i (lub) aminotransferazy $> 5 \times$ GGN) leczonych dawką do 20 mg/m² powierzchni ciała – średni całkowity klirens w tych dwóch grupach był podobny do poziomu u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Tym niemniej dane te mogą być niereprezentatywne dla pacjentów ze zmniejszoną zdolnością wątroby do wydalania leku i dlatego zaleca się ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz dokładny monitoring wymaganych parametrów hematologicznych (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Badanie prowadzone przy użyciu oryginalnego produktu leczniczego winorelbiny u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 70 lat) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazało, że wiek pacjentów nie wpływa na farmakokinetykę winorelbiny. Jednak w związku z tym, że pacjenci w podeszłym wieku są osłabieni, należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki winorelbiny: patrz punkt 4.2.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksycznością ograniczającą stosowanie leku u zwierząt jest zahamowanie czynności szpiku kostnego. W badaniach na zwierzętach winorelbina indukowała powstawanie komórek z nieprawidłową liczbą chromosomów i kilkoma zestawami chromosomów. Można założyć, że winorelbina może także działać genotoksycznie u ludzi (indukcja powstawania komórek z nieprawidłową liczbą chromosomów lub kilkoma zestawami chromosomów).

Wyniki badań działania rakotwórczego u myszy i szczurów były negatywne, ale przetestowano tylko małe dawki.

Podczas badań dotyczących reprodukcji przeprowadzonych na zwierzętach zaobserwowano wpływ po podaniu dawek subterapeutycznych. Zaobserwowano także toksyczny wpływ na zarodek i płód, taki jak opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego i opóźnienie kostnienia. Po dawkach toksycznych dla organizmu matki zaobserwowano działanie teratogenne (łączenie się kręgów, brakujące żebra). Ponadto zmniejszeniu uległa spermatogeneza, wydzielanie prostaty i pęcherzyki nasienne, ale płodność u szczurów nie zmniejszyła się.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

- Navirel 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie powinien być rozcieńczany w roztworach alkalicznych (ryzyko wytrącania leku).
- Niniejszy produkt leczniczy nie powinien być mieszany z innymi produktami medycznymi z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres trwałości

W nieotwartym opakowaniu: 3 lata.

Po rozcieńczeniu:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przez 24 godziny w temperaturze 2 – 8 °C oraz 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezzwłocznie. Jeżeli lek nie zostanie użyty natychmiast, użytkownik jest odpowiedzialny za czas i warunki przechowywania przed użyciem; czas nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze 2 – 8 °C, chyba że produkt został otwarty i rozcieńczony w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej powlekanej fluoropolimerami i aluminiową pokrywką.

Wielkość opakowań: 1 ml lub 5 ml koncentratu w opakowaniach po 1 lub 10 fiolek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowywanie i podawanie leku Navirel powinno być dokonywane tylko przez wyszkolony personel. Należy używać odpowiednich okularów ochronnych, jednorazowych rękawiczek i jednorazowych ubrań. W razie rozlania lub wycieku roztwór należy wytrzeć.

Należy bezwzględnie unikać kontaktu leku z oczami. Jeśli dojdzie do kontaktu leku z oczami, należy natychmiast przepłukać oczy dużą ilością soli fizjologicznej.

Po przygotowaniu każda powierzchnia mająca kontakt z lekiem musi zostać dokładnie wyczyszczona, a ręce i twarz należy umyć.

Nie ma niezgodności pomiędzy zawartością a opakowaniem bezpośrednim produktu leczniczego Navirel oraz opakowaniem ze szkła obojętnego, workami z PCW, z octanu winylu lub zestawem do infuzji z drenami z PCW.

Zaleca się podawanie winorelbiny w postaci bolusa podawanego przez 5 – 10 minut po rozcieńczeniu w 20 – 50 ml roztworu soli fizjologicznej lub w roztworze glukozy 50 mg/ml (5 %) lub w postaci krótkiego wlewu (20 – 30 minut) po rozcieńczeniu w 125 ml roztworu soli fizjologicznej lub glukozy 50 mg/ml (5 %). Po podaniu żyła musi zostać przepłukana co najmniej 250 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu i jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

m e d a c

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Fehlandtstraße 3

20354 Hamburg

Niemcy

Tel.: +49 4103 8006 0

Faks: +49 4103 8006 100

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

12145

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

15.03.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25.02.2010