

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vinorelbin-Ebewe 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każdy ml koncentratu zawiera 13,85 mg winorelbiny w postaci winianu winorelbiny, co odpowiada 10 mg/ml zasady winorelbiny.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Klarowny roztwór w kolorze od bezbarwnego do blado żółtego.

Po rozcieńczeniu roztwór do wlewów jest klarowny, bezbarwny lub blado żółty.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- W mono- i polichemioterapii pierwszego rzutu w niedrobnokomórkowym raku płuca w III lub IV stopniu zaawansowania.
- W raku piersi w III lub IV stopniu zaawansowania, nawracającym po leczeniu antracyklinami lub opornym na antracykliny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lek przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego. Dokanałowe podawanie leku jest ściśle przeciwwskazane.

Winorelbine w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji można podawać wyłącznie dożylnie. Niezmiernie ważne jest, by przed podaniem leku upewnić się, czy igła została wprowadzona do żyły. Wyciek roztworu do sąsiednich tkanek podczas podawania winorelbiny może być przyczyną znacznego podrażnienia. Jeśli dojdzie do wynaczynienia,

należy natychmiast przerwać podawanie leku, a pozostałą część dawki należy podać do innej żyły.

Dorośli:

Dawka winorelbiny w monoterapii wynosi zazwyczaj 25-30 mg/m² / tydzień.

W terapii skojarzonej można podawać choremu tę samą dawkę, jednak liczba wlewów jest mniejsza: dawkę 25-30 mg/m² podaje się np. co trzy tygodnie w dniu 1 i 5 lub co trzy tygodnie w dniu 1 i 8.

Winorelbine można podawać w powolnym wstrzyknięciu bolusowym (5-10 minut) po rozcieńczeniu koncentratu w 20-50 ml roztworu soli fizjologicznej lub w krótkotrwałym wlewie dożylnym (20-30 minut) po rozcieńczeniu koncentratu w 125 ml roztworu soli fizjologicznej. Po zakończeniu wlewu winorelbiny należy zawsze podać dożylnie sól fizjologiczną, w celu przepłukania żyły.

Modyfikacja dawkowania

- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dawkę winorelbiny należy zmniejszyć.
- U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zmniejszenie dawki winorelbiny nie jest konieczne, ponieważ lek wydalany jest głównie z żółcią.
- Podczas leczenia należy uważnie monitorować parametry hematologiczne.

Maksymalna pojedyncza dawka leku wynosi: około 35 mg/m².

Maksymalna dawka leku na daną kurację wynosi: 60 mg.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną.

Ciężka niewydolność wątroby, niezwiązana z procesem nowotworowym.

Ciąża.

Laktacja.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Winorelbina w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do wlewów można podawać wyłącznie dożylnie. Dokanałowe podawanie leku jest przeciwwskazane.
- Leczenie należy prowadzić jednocześnie ze ścisłym monitorowaniem parametrów hematologicznych (oznaczenie stężenia hemoglobiny oraz liczby leukocytów, granulocytów i płytek krwi przed wykonaniem każdego kolejnego wlewu leku); jeśli liczba neutrofili zmniejszy się do wartości $< 2000/\text{mm}^3$, leczenie należy przerwać, aż do czasu normalizacji tych wartości, a po podaniu leku należy monitorować stan pacjenta.
- Jeśli u chorego wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące zakażenie należy bezzwłocznie poddać pacjenta badaniom.
- U chorych ze znacznymi zaburzeniami czynności wątroby dawkę leku należy zmniejszyć.
- U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, modyfikacja dawkowania nie jest konieczna, ze względu na niewielkie wydalanie leku przez nerki.
- Winorelbiny nie należy podawać jednocześnie z radioterapią, jeśli zakres leczenia napromienianiem obejmuje wątrobę.
- Należy bardzo uważać, by lek nie dostał się do oczu: istnieje ryzyko silnego podrażnienia, a nawet owrzodzenia rogówki w przypadku kontaktu z lekiem rozproszonym pod ciśnieniem. Jeśli dojdzie do kontaktu leku z oczami, należy natychmiast obficie przemyć oczy roztworem soli fizjologicznej.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Farmakokinetyka winorelbiny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji nie ulega zmianie pod wpływem jednoczesnego stosowania cisplatyny.

4.6 Ciąża i laktacja

W badaniach reprodukcji prowadzonych na zwierzętach winorelbina powodowała śmierć zarodka, płodu oraz miała działanie teratogenne.

Pacjentki nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia winorelbina.

Leku nie należy stosować podczas ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy zapewnić jej poradnictwo genetyczne.

Nie wiadomo czy winorelbina przenika do mleka kobiecego. Z tego względu karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem terapii tym lekiem.

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

Nie jest znany.

4.8 Działania niepożądane

• Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Toksyczne działania ograniczające leczenie to neutropenia (G1: 9,7%; G2: 15,2%; G3: 24,3%; G4 : 27,8%), która podlega szybkiej normalizacji (w ciągu 5 - 7 dni) i która nie podlega kumulacji; największe nasilenie neutropenii występuje pomiędzy 5 i 7 dniem po podaniu leku. Leczenie można kontynuować po normalizacji liczby granulocytów.
- Niedokrwistość (G1-2 : 61,2%; G3-4 : 7,4%) i trombocytopenia (G1-2 : 5,1%; G3-4 : 2,5%) w rzadkich przypadkach mają ciężkie nasilenie.

• Zaburzenia układu immunologicznego

- Podobnie jak inne alkaloidy *Vinca* (barwinka) winorelbina może powodować duszność i skurcz oskrzeli, a w rzadkich lub bardzo rzadkich przypadkach miejscowe lub uogólnione reakcje skórne.

- **Zaburzenia układu nerwowego**

- Obwodowy układ nerwowy

Zaburzenia te zasadniczo ograniczają się do utraty głębokich odruchów ścięgniastych; ciężkie parestezje występują niezbyt często (G1: 17,2%; G2: 3,6%; G3: 2,6%; G4: 0,1%). Działania te są zależne od dawki i ustępują po zakończeniu terapii.

- Neuropatia układu autonomicznego

Głównym objawem jest porażenie jelit, powodujące zaparcie (G1: 16,9%; G2: 4,9%), które rzadko przechodzi w porażenną niedrożność jelita (G3: 2%; G4: 0,7%).

Leczenie można wznowić po przywróceniu prawidłowej perystaltyki.

- **Zaburzenia naczyń**

Po wielokrotnym zastosowaniu wlewów preparatu Vinorelbin-Ebewe może wystąpić piekący ból w miejscu podania leku oraz miejscowe zapalenie żyły (G1: 12,3%; G2: 8,2%; G3: 3,6%; G4: 0,1%).

Działanie to można zmniejszyć poprzez wstrzyknięcie dawki w bolusie, a następnie obfite przepłukanie żyły. Może być konieczne wprowadzenie cewnika.

- **Zaburzenia żołądkowo-jelitowe**

- Zaparcia (patrz neuropatia układu autonomicznego)
- Biegunka (G1 : 7,6%; G2 : 3,6%; G3 : 0,7%; G4 : 0,1%) : ciężka biegunka występuje niezbyt często.
- Nudności-wymioty (G1 : 19,9%; G2 : 8,3%; G3 : 1,9%; G4 : 0,3%) : ciężkie nudności i wymioty mogą występować sporadycznie. Objawy te można złagodzić poprzez zastosowanie konwencjonalnej terapii przeciwwymiotnej.

- **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

- Łysienie należy do łagodnych działań niepożądanych (G1-2 : 21%), jednak może nasilać się w miarę stosowania kolejnych kuracji (G3-4 : 4,1%).

- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

- Sporadycznie donoszono o występowaniu bólu szczęki.
- Wynaczynienie może spowodować odczyn miejscowy, który rzadko przekształca się w martwicę (patrz punkt 4.2.).

4.9 Przedawkowanie

Badania toksyczności ostrej prowadzone na zwierzętach

Do objawów przedawkowania należą: jeżenie się sierści, zaburzenia zachowania (letarg, krańcowe wyczerpanie), zmiany w płucach, zmniejszenie masy ciała, któremu towarzyszy hipoplazja szpiku różnego stopnia u zwierząt doświadczalnych uśmierconych w trakcie badania.

Do objawów przedawkowania leku u ludzi może niekiedy należeć gorączka, aplazja szpiku, zakażenie oraz porażenna niedrożność jelit. W leczeniu zakażeń można wdrożyć terapię antybiotykiem o szerokim spektrum działania, a u pacjentów z porażenną niedrożnością jelit można zastosować zgłębnik nosowo-żołądkowy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Alkaloidy roślinne, alkaloidy *Vinca* i ich pochodne.

Kod ATC: L01C A04.

Winorelbina jest substancją cytostatyczną o działaniu przeciwnowotworowym z grupy alkaloidów *Vinca*. Na poziomie cząsteczkowym winorelbina działa na układ dynamiczny tubulina/mikrotubule. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się preferencyjnie z mikrotubulami mitotycznymi, a na mikrotubule aksonalne lek wpływa tylko w wysokich stężeniach. Spiralizujący wpływ winorelbiny na tubulinę jest mniejszy niż podobny wpływ winkrystyny. Winorelbina hamuje mitozę w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie i w następującej mitozie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po dożylnym podaniu winorelbiny w dawce 30 mg/m^2 eliminacja substancji czynnej z osocza przebiega trójfazowo. Odzwierciedleniem końcowej fazy eliminacji jest długi okres półtrwania, przekraczający 40 godzin. Całkowity klirens winorelbiny jest duży ($1,3 \text{ l/h/kg}$), a lek wydalany jest głównie z żółcią; minimalna część winorelbiny wydalana jest przez nerki (18,5% winorelbiny znakowanej radioaktywnie jest obecne w moczu).

Substancja czynna zostaje w dużej mierze rozmieszczona w tkankach ciała, a objętość dystrybucji wynosi ponad 40 l/kg . Winorelbina wiąże się z białkami osocza w umiarkowanym stopniu (13,5%), a z płytkami krwi w dużym stopniu (78%). Winorelbina bardzo dobrze przenika do tkanek płuc - w materiale pobranym w biopsji stosunek stężenia winorelbiny w tkankach do jej stężenia w osoczu przekraczał 300.

Winorelbina jest wydalana w moczu głównie w postaci niezmienionej, u ludzi oznaczano jedynie niewielkie stężenia deacetylowinorelbiny.

5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

- Działania mutagenne i rakotwórcze

Interakcje winorelbiny z wrzecionem mitotycznym mogą spowodować nieprawidłowe rozmieszczenie chromosomów. W badaniach na zwierzętach winorelbina wywoływała aneuploidalność i poliploidalność. Dlatego uważa się, że winorelbina może mieć również działanie mutagenne (wywoływanie aneuploidalności) u ludzi.

Badania rakotwórczości, w których winorelbine podawano zaledwie raz na dwa tygodnie, aby wyeliminować toksyczne działania leku, dały wynik ujemny.

- Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach reprodukcji prowadzonych na zwierzętach winorelbina powodowała śmierć zarodka, płodu oraz miała działanie teratogenne.

Dawka NOEL u szczurów wynosiła $0,26 \text{ mg/kg}$ co 3 dni.

Po około/pourodzeniowym dożylnym podaniu szczurom dawek 1,0 mg/kg mc. co 3 dni, u potomstwa w wieku do 7 tygodnia życia obserwowano opóźnienia w zakresie przybierania na wadze.

- Farmakologia dotycząca bezpieczeństwa stosowania

Przegląd piśmiennictwa dotyczącego tolerancji alkaloidów *Vinca* przez układ krążenia wykazał występowanie pewnych zdarzeń niepożądanych związanych z sercem (takich jak dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego), jednak częstość ich występowania jest niewielka.

Nie stwierdzono działań hemodynamicznych po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki u psów, jednak odnotowano pewne nieistotne zaburzenia repolaryzacji dla wszystkich badanych alkaloidów *Vinca*. Nie stwierdzono żadnego wpływu winorelbiny na układ krążenia po podaniu wielokrotnych dawek (w badaniu trwającym 39 tygodni) winorelbiny naczelnym.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań i azot (wypełnienie nieaktywne)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Winorelbiny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji nie można rozcieńczać roztworami alkalicznymi ze względu na ryzyko powstania osadu. W przypadku prowadzenia chemioterapii kilkoma lekami, preparatu Vinorelbin-Ebewe nie należy mieszać z innymi środkami.

Winorelbiny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji nie wolno mieszać z innymi preparatami z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

Preparat Vinorelbin-Ebewe nie podlega absorpcji ani nie zmienia właściwości w zetknięciu z PCW, PE lub bezbarwnym szkłem naturalnym.

6.3 Okres trwałości

Nie otwarte opakowania: 36 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C. Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie, odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania sporządzonego roztworu spada na użytkownika. Pozostałego w fiolce koncentratu po pierwszym pobraniu nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, chyba, że pobrania dokonano w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki. Wówczas preparat przechowywany w lodówce zachowuje stabilność fizyko-chemiczną do 28 dni lub do 4 dni przechowywany w temperaturze pokojowej.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml fiolka o zawartości 10 mg

5 ml fiolka o zawartości 50 mg

Fiolki ze szkła (typu 1). Zatyczka przykryta jest kapsłem aluminiowym oraz kapsłem wykonanym z polipropylenu.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Preparat Vinorelbina-Ebewe 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji można rozcieńczać roztworem soli fizjologicznej lub 5% roztworem glukozy do infuzji. Ilość rozcieńczalnika zależy od sposobu podania leku. Jeśli lek podawany jest w postaci bolusa, koncentrat należy rozcieńczyć w 20-50 ml rozcieńczalnika, a gdy lek podawany jest we wlewie, należy użyć 125 ml jednego ze wspomnianych wyżej płynów.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy natychmiast zużyć. W przeciwnym

razie, odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania sporządzonego roztworu spada na użytkownika. Przygotowanych roztworów nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, chyba, że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych, sprawdzonych warunkach z zachowaniem aseptyki.

Maksymalny czas przechowywania winorelbiny w postaci roztworu do wlewów rozcieńczonego 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem NaCl wynosi 28 dni, jeśli lek przechowywany jest w lodówce lub w temperaturze pokojowej w miejscu osłoniętym od światła.

Roztwór przechowywany w temperaturze pokojowej w miejscu nie osłoniętym od światła zachowuje stabilność przez 4 dni.

Po rozcieńczeniu roztwór do wlewów jest klarowny, bezbarwny do blado żółtego.

Winorelbina nie wchodzi w reakcje z tworzywami z plastyku ani z naturalnego, bezbarwnego szkła.

Wskazówki dotyczące sporządzania roztworu:

Przygotowanie i podawanie preparatu Vinorelbin-Ebewe może być prowadzone jedynie przez przeszkolony personel i podobnie jak w przypadku wszystkich leków cytostatycznych należy zachować ostrożność, by na kontakt z lekiem nie narażać kobiet w ciąży.

Przygotowanie roztworu należy wykonywać w specjalnie przeznaczonym do tego miejscu, na zmywalnej tacy lub jednorazowym papierze chłonnym, pokrytym warstwą plastyku.

Należy uważać, by lek nie dostał się do oczu, ze względu na ryzyko ciężkiego podrażnienia, a nawet owrzodzenia rogówki. Jeśli dojdzie do kontaktu leku z oczami, należy natychmiast obficie przemywać oczy roztworem soli fizjologicznej przez 15 minut.

Wszelkie nie zużyte resztki produktu należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymogami.

7. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Alliance Pharma Sp. z o.o.
ul. Żeromskiego 3/1
01-877 Warszawa

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

12179

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

15.03.2006r.

10. **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Wyrobków Medycznych i Produktów Biobójczych

ZATWIERDZA

dn. 15.03.2006r.