

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vinorelbine Accord, 20 mg, kapsułki miękkie

Vinorelbine Accord, 30 mg, kapsułki miękkie

Vinorelbine Accord, 80 mg, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

80 mg: Każda kapsułka miękka zawiera 80 mg winorelbiny w postaci winorelbiny winianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

20 mg: Każda kapsułka miękka zawiera 8,03 mg sorbitolu (w postaci sorbitolu ciekłego częściowo odwodnionego) oraz 2,89 mg etanolu.

30 mg: Każda kapsułka miękka zawiera 13,65 mg sorbitolu (w postaci sorbitolu ciekłego częściowo odwodnionego) oraz 4,35 mg etanolu.

80 mg: Każda kapsułka miękka zawiera 24,09 mg sorbitolu (w postaci sorbitolu ciekłego częściowo odwodnionego) oraz 11,56 mg etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

20 mg

Jasnobrazowa, nieprzezroczysta, owalna (9,3 mm x 6,7 mm) miękka kapsułka żelatynowa, bez defektów powierzchniowych, z czarnym nadrukiem „JJ1”, zawierająca przezroczysty bezbarwny płyn.

30 mg

Różowa, nieprzezroczysta, podłużna (15 mm x 6,2 mm) miękka kapsułka żelatynowa, bez defektów powierzchniowych, z czarnym nadrukiem „JJ2”, zawierająca przezroczysty bezbarwny płyn.

80 mg

Bładożółta, nieprzezroczysta, podłużna (20,5 mm x 8 mm) miękka kapsułka żelatynowa, bez defektów powierzchniowych, z czarnym nadrukiem „JJ3”, zawierająca przezroczysty bezbarwny płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Vinorelbine Accord jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie kapsułek miękkich należy rozważyć w przypadku, gdy nie jest możliwe podanie dożylnie winorelbiny (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli pacjenci

Schemat zalecany w monoterapii:

Trzy pierwsze podania

60 mg/m² powierzchni ciała powtarzane co tydzień

Kolejne podania

Po trzecim podaniu, zalecane jest zwiększenie dawki winorelbiny do 80 mg/m² pc. na tydzień, poza przypadkami, kiedy podczas pierwszych trzech podań dawek po 60 mg/m² pc. liczba neutrofilów raz osiągnęła wartość poniżej 500/mm³ lub więcej niż raz 500-1000/mm³.

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

Modyfikacja dawki

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

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

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

W terapii łączonej dawka i schemat podawania produktu leczniczego będą przystosowane do protokołu leczenia

W badaniach klinicznych wykazano, że dawka 80 mg/m² pc. postaci doustnej odpowiada 30 mg/m² pc. postaci dożylnej, zaś 60 mg/m² pc. odpowiada 25 mg/m² pc. Stanowiło to podstawę do tworzenia schematów skojarzeniowych naprzemiennie w postaci dożylnej i doustnej, zwiększających wygodę pacjenta.

Dostępne są kapsułki o różnych mocach (20 mg, 30 mg, 80 mg) w celu dobrania odpowiedniej kombinacji dla właściwej dawki.

Poniższa tabela podaje dawki wymagane dla odpowiednich zakresów powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA).

	60 mg/m ²	80 mg/m ²
BSA (m ²)	Dawka (mg)	Dawka (mg)
0,95 do 1,04	60	80
1,05 do 1,14	70	90
1,15 do 1,24	70	100
1,25 do 1,34	80	100
1,35 do 1,44	80	110
1,45 do 1,54	90	120
1,55 do 1,64	100	130
1,65 do 1,74	100	140
1,75 do 1,84	110	140
1,85 do 1,94	110	150
≥ 1,95	120	160

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

Sposób podawania

Vinorelbine Accord należy podawać wyłącznie doustnie.

Vinorelbine Accord należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy rozgryzać, ssać ani rozpuszczać, ponieważ płyn znajdujący się w środku kapsułki działa drażniąco i może być szkodliwy w przypadku kontaktu ze skórą, oczami lub błonami śluzowymi.

Zaleca się przyjmować kapsułki z niewielką ilością jedzenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Winorelbina może być podawana w standardowej dawce 60 mg/m² pc./tydzień pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina < 1,5 x GGN oraz ALT i (lub) AST pomiędzy 1,5 i 2,5 x GGN).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby winorelbine należy podawać w dawce 50 mg/m² pc./tydzień (bilirubina pomiędzy 1,5 i 3 x GGN, niezależnie od ALT i (lub) AST).

Ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących tej populacji koniecznych do określenia właściwości farmakokinetycznych, skuteczności oraz bezpieczeństwa, nie zaleca się podawania winorelbiny pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Ze względu na niewielkie wydalanie przez nerki nie ma farmakokinetycznego uzasadnienia zmniejszenia dawki winorelbiny u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne alkaloidy barwinka lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Choroby mające znaczący wpływ na wchłanianie.
- Wcześniejsza duża resekcja chirurgiczna żołądka lub jelita cienkiego.
- Liczba neutrofilów poniżej $1500/\text{mm}^3$ lub ciężka infekcja, trwająca lub przebyta w czasie ostatnich 2 tygodni.
- Liczba płytek krwi poniżej $100\,000/\text{mm}^3$.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Długotrwała terapia tlenowa.
- Jednoczesne stosowanie ze szczepionką przeciw żółtej febrze (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Winorelbina powinna być przepisywana przez lekarza specjalistę, który ma doświadczenie w stosowaniu chemioterapii, a także posiada możliwość monitorowania leków cytotoksycznych.

Roztwór wypełniający kapsułkę ma właściwości drażniące. Jeżeli pacjent przez przypadek rozgryzie lub ssie kapsułkę, powinien niezwłocznie przeplukać jamę ustną wodą lub, co jest bardziej wskazane, roztworem fizjologicznym soli.

Nie należy połykać uszkodzonej lub przeciętej kapsułki, tylko należy zwrócić ją lekarzowi lub farmaceutce, aby została zniszczona we właściwy sposób, ponieważ roztwór wypełniający kapsułkę ma właściwości drażniące. Nie należy przyjmować uszkodzonych kapsułek, należy je zwrócić lekarzowi, farmaceutce lub do szpitala w celu prawidłowego zniszczenia. Jeśli dojdzie do jakiegokolwiek kontaktu, należy natychmiast przemyć miejsce kontaktu wodą lub, co jest bardziej wskazane, roztworem fizjologicznym soli.

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

Podczas stosowania winorelbiny w postaci kapsułek miękkich doustnie, nudności i (lub) wymioty występują częściej niż podczas stosowania dożylnego.

Zaleca się profilaktykę pierwotną lekami przeciwwymiotnymi i podawanie kapsułek wraz z pokarmem, ponieważ wykazano, że zmniejsza to częstość występowania nudności i wymiotów (patrz punkt 4.2).

Pacjentom otrzymującym jednocześnie morfinę lub opioidowe leki przeciwbólowe zaleca się przyjmowanie środków przeczyszczających i zaleca się prowadzić uważne monitorowanie pracy jelit. Przepisywanie środków przeczyszczających może być odpowiednie u pacjentów zgłaszających zaparcia w wywiadzie.

Ilość etanolu w jednej kapsułce miękkiej Vinorelbine Accord 20 mg jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub 1 ml wina.

Ilość etanolu w jednej kapsułce miękkiej Vinorelbine Accord 30 mg jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub 1 ml wina.

Ilość etanolu w jednej kapsułce miękkiej Vinorelbine Accord 80 mg jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub 1 ml wina.

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

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

20 mg: Produkt leczniczy zawiera 8,03 mg sorbitolu (w postaci sorbitolu ciekłego częściowo odwodnionego) w każdej kapsułce miękkiej.

30 mg: Produkt leczniczy zawiera 13,65 mg sorbitolu (w postaci sorbitolu ciekłego częściowo odwodnionego) w każdej kapsułce miękkiej.

80 mg: Produkt leczniczy zawiera 24,09 mg sorbitolu (w postaci sorbitolu ciekłego częściowo odwodnionego) w każdej kapsułce miękkiej.

Podczas leczenia należy prowadzić ścisłą kontrolę morfologii krwi (oznaczanie stężenia hemoglobiny oraz liczby leukocytów, neutrofilów i płytek krwi w dniu każdego nowego podania).

Dawkowanie powinno być zależne od wyników morfologii:

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

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

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

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy szczególnie uważać, przepisując produkt leczniczy pacjentom:

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

Winorelbina nie powinna być stosowana równocześnie z radioterapią, jeżeli wątroba znajduje się w polu napromieniania.

Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania ze szczepionką przeciwko żółtej febrze i nie zaleca się jego jednoczesnego stosowania z innymi żywymi atenuowanymi szczepionkami (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania winorelbiny z silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Nie należy podawać winorelbiny jednocześnie z fenytoiną (jak w przypadku wszystkich cytostatyków) ani z itrakonazolem (jak w przypadku wszystkich alkaloidów barwinka).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby badano poniższe schematy dawkowania winorelbiny podawanej doustnie:

- dawkę 60 mg/m² pc. otrzymywało siedmiu pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina < 1,5 x GGN oraz ALT i (lub) AST od 1,5 do 2,5 x GGN);
- dawkę 50 mg/m² pc. otrzymywało sześciu pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina pomiędzy 1,5 i 3 x GGN, niezależnie od poziomu ALT oraz AST).

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

Nie badano podawania doustnego produktu winorelbiny u osób z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ ten produkt leczniczy jest **przeciwwskazany** w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie:

Szczepionka przeciw żółtej febrze: ryzyko śmiertelnej choroby ogólnoustrojowej (patrz punkt 4.3).

Niezalecane jednoczesne stosowanie:

Żywe atenuowane szczepionki: (w przypadku szczepionki przeciwko żółtej febrze, patrz *Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie*), jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych, istnieje ryzyko uogólnionej choroby poszczepiennej, prawdopodobnie śmiertelnej. Ryzyko to jest zwiększone u pacjentów z już obniżoną odpornością z powodu choroby podstawowej. Zaleca się stosowanie szczepionki inaktywowanej, jeśli taka istnieje (np. *poliomyelitis*) (patrz punkt 4.4).

Fenytoina: podobnie jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych, występuje ryzyko nasilenia drgawek z powodu zmniejszenia przez lek cytotoksyczny wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego lub z powodu utraty skuteczności leku cytotoksycznego na skutek zwiększonego przez fenytoinę metabolizmu wątrobowego.

Itrakonazol: jak wszystkie alkaloidy barwinka, zwiększenie neurotoksyczności alkaloidów barwinka z w wyniku zmniejszenia ich metabolizmu wątrobowego.

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć:

Cisplatyna: Nie występuje wzajemna interakcja farmakokinetyczna podczas łączenia winorelbiny z cisplatyną w kilku cyklach leczenia. Jednak częstość występowania granulocytopenii związanej ze stosowaniem winorelbiny w skojarzeniu z cisplatyną jest większa niż w przypadku stosowania jedynie winorelbiny.

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

Cyklosporyna, takrolimus: możliwa nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.

W związku z tym, że alkaloidy barwinka są substratami glikoproteiny P i nie ma żadnych swoistych badań, konieczne jest zachowanie ostrożności w przypadku stosowania winorelbiny z silnymi modyfikatorami tego transportera błonowego.

Leczenie skojarzone winorelbina z innymi lekami toksycznymi dla szpiku może nasilać działania niepożądane o charakterze mielosupresyjnym.

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

Ponieważ CYP3A4 bierze udział głównie w metabolizmie winorelbiny, skojarzenie z silnymi inhibitorami tego izoenzymu (np. azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, takimi jak ketokonazol i itraconazol) może spowodować zwiększenie stężenia winorelbiny we krwi, a skojarzenie z silnymi induktorami tego izoenzymu (np. ryfampicyną, fenytoiną) może zmniejszać stężenie winorelbiny we krwi.

Leki przeciwwymiotne, takie jak antagoniści 5HT₃ (np. ondansteron, granisteron) nie wpływają na farmakokinetykę winorelbiny w postaci kapsułek miękkich (patrz punkt 4.4).

W jednym z przeprowadzonych badań klinicznych I fazy stwierdzono zwiększoną częstość występowania neutropenii 3/4 stopnia, kiedy z winorelbina podawaną dożylnie stosowano lapatynib. W badaniu tym zalecana dawka winorelbiny podawanej dożylnie w 1. i 8. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia wyniosła 22,5 mg/m² pc., kiedy stosowana była w skojarzeniu z lapatynibem w dawce 1000 mg raz na dobę. Tego rodzaju skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Leczenie przeciwzakrzepowe: podobnie jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych, częstotliwość monitorowania INR (z ang. *International Normalised Ratio*, Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany) należy zwiększyć ze względu na możliwe interakcje z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i zwiększoną zmienność krzepnięcia u pacjentów z nowotworami.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania winorelbiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). Na podstawie wyników badań na zwierzętach i badań farmakologicznego działania produktu leczniczego, uważa się, że istnieje ryzyko uszkodzenia płodów i zarodków.

W związku z tym stosowanie winorelbiny jest przeciwwskazane w czasie ciąży, chyba że indywidualne spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko. W przypadku zajścia pacjentki w ciążę podczas leczenia, pacjentkę należy poinformować o istniejącym ryzyku dla nienarodzonego dziecka i poddać ją uważnej obserwacji. Należy rozważyć możliwość udzielenia porady genetycznej.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz trzy miesiące po jego zakończeniu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt przenika do mleka kobiecego. Przenikania winorelbiny do mleka nie oceniano w badaniach na zwierzętach. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią, toteż karmienie piersią musi zostać przerwane przed rozpoczęciem leczenia winorelbina (patrz punkt 4.3).

Płodność

Mężczyźni poddani terapii winorelbina nie powinni płodzić dzieci podczas leczenia ani w okresie 3 miesięcy po zakończeniu terapii. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o ewentualnej możliwości konserwacji nasienia z powodu możliwej nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia winorelbina.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem tego produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak biorąc pod uwagę profil farmakodynamiczny, winorelbina nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, ze względu na niektóre działania niepożądane leku, pacjenci leczeni winorelbina powinni zachować ostrożność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane uszeregowano według grup układów i narządów oraz częstotliwości występowania.

Na podstawie doniesień po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu dodano inne działania niepożądane, zgodnie z klasyfikacją MedDRA (częstość nieznana).

Działania niepożądane opisano przy użyciu Ogólnych Kryteriów Toksyczności NCI (*National Cancer Institute*)

bardzo często	≥ 1/10
często	≥ 1/100 do <1/10
niezbyt często	≥ 1/1000 do < 1/100
rzadko	≥ 1/10 000 do < 1/1000
bardzo rzadko	< 1/10 000
nieznana	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu kapsułek miękkich z winorelbina przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu:

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leku były: zahamowanie czynności szpiku kostnego z neutropenią, niedokrwistość i małopłytkowość, toksyczność żołądkowo-jelitowa z nudnościami, wymiotami, biegunką, zapaleniem jamy ustnej i zaparciami. Bardzo często zgłaszano również zmęczenie i gorączkę.

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu kapsułek miękkich z winorelbina po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Kapsułka miękka winorelbiny jest stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, takimi jak cisplatyna lub kapecytabina.

Najczęściej występujące działania niepożądane określone zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów występujące po wprowadzeniu produktu do obrotu to: „Zaburzenia krwi i układu chłonnego”, „Zaburzenia metabolizmu i odżywiania” i „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”. Informacje te są zgodne z danymi zawartymi w punkcie „Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu kapsułek miękkich z winorelbina przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu”.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często:	Bakteryjne, wirusowe lub grzybicze infekcje bez neutropenii w różnej lokalizacji G1-4: 12,7%; G3-4: 4,4% 8
Często:	Bakteryjne, wirusowe lub grzybicze infekcje jako wynik zahamowania czynności szpiku kostnego i (lub) zaburzenia działania układu immunologicznego (infekcja w przebiegu neutropenii.), zwykle poddające się leczeniu Infekcja w przebiegu neutropenii G3-4: 3,5%
Nieznana:	Posocznica neutropeniczna Posocznica z komplikacjami, czasem prowadząca do śmierci Ciężka posocznica, czasami z niewydolnością innych narządów Posocznica

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często:	Zahamowanie czynności szpiku kostnego z objawami głównie neutropenii G1-4: 71,5%; G3: 21,8%; G4: 25,9%, odwracalne i zależne od dawki Leukopenia G1-4: 70,6%; G3: 24,7%; G4: 6% Niedokrwistość G1-4: 67,4%; G3-4: 3,8% Małopłytkowość G1-2: 10,8%
Często:	Neutropenia G4 w połączeniu z gorączką powyżej 38°C włączając gorączkę neutropeniczną: 2,8%
Nieznana:	Trompocytopenia G3-4 Pancytopenia

Zaburzenia endokrynologiczne

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często:	Jadłowstręt: G1-2: 34,5%; G3-4: 4,1%
Nieznana:	Ciężka hiponatremia

Zaburzenia psychiczne

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

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często:	Zaburzenia neurosensoryczne G1-2: 11,1% ze zniesieniem głębokich odruchów ścięgnistych, rzadko o ciężkim przebiegu
Często:	Zaburzenia neuromotoryczne G1-4: 9,2%; G3-4: 1,3% Ból głowy G1-4: 4,1%, G3-4: 0,6% Zawroty głowy G1-4: 6%; G3-4: 0,6% Zaburzenia smaku: G1-2: 3,8%
Niezbyt często:	Ataksja stopnia 3: 0,3%
Nieznana:	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

Zaburzenia oka

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

Zaburzenia serca

Niezbyt często:	Niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca
Nieznana:	Zawał mięśnia sercowego u pacjentów z historią występowania chorób serca lub u pacjentów z czynnikami ryzyka.

Zaburzenia naczyniowe

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

Niedociśnienie tętnicze G1-4: 2,2%; G3-4: 0,6%

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Kaszel: G1-2: 2,8%

Nieznana: Zatorowość płucna

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Nudności G1-4: 74,7%; G3-4: 7,3%

Wymioty G1-4: 54,7%; G3-4: 6,3%; leczenie wspomagające, takie jak antagoniści 5HT₃ (ondansetron), może zmniejszyć występowanie nudności i wymiotów (patrz punkt 4.4).

Biegunka G1-4: 49,7%; G3-4: 5,7%

Zapalenie jamy ustnej G1-4: 10,4%; G3-4: 0,9%

Ból brzucha G1-4: 14,2%

Zaparcia G1-4: 19%; G3-4: 0,9%. Właściwe może być zastosowanie środków przeczyszczających u pacjentów, u których w przeszłości występowały zaparcia i (lub) u pacjentów leczonych jednocześnie opioidowymi lekami przeciwbólowymi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka G1-4: 11,7%

Często: Zapalenie przełyku G1-3: 3,8%; G3: 0,3%

Utrudnienie połykania: G1-2: 2,3%

Niezbyt często: Porażenna niedrożność jelita G3-4: 0,9% (w wyjątkowych przypadkach śmiertelna). Leczenie może być wznowione po odzyskaniu przez jelita prawidłowej motoryki

Nieznana: Krwawienie z przewodu pokarmowego

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: Zaburzenia czynności wątroby: G1-2: 1,3%

Nieznana: Przemijające podwyższenie wyników badań czynności wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Nadmierne wypadanie włosów G1-2: 29,4% (zwykle o łagodnym charakterze)

Często: Reakcje skórne G1-2: 5,7%

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: Ból stawów, w tym ból szczęki

Ból mięśni G1-4: 7%, G3-4: 0,3%

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: Bolesne oddawanie moczu G1-2: 1,6%

Inne objawy ze strony układu moczowo-płciowego: G1-2: 1,9%

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podań

Bardzo często: Zmęczenie/złe samopoczucie G1-4: 36,7%; G3-4: 8,5%

Gorączka G1-4: 13,0%, G3-4: 12,1%

Często: Ból, w tym ból w obrębie guza 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%

W przypadku winorelbiny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zgłaszano następujące dodatkowe działania niepożądane leku: ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, ciężkie

parestezje, osłabienie kończyn dolnych, zaburzenia rytmu serca, uderzenia gorąca, obwodowe uczucie zimna, zapaść, dławica piersiowa, skurcz oskrzeli, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie trzustki, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane bezpośrednio do 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 może powodować hipoplazję szpiku kostnego, której czasem towarzyszy zakażenie, gorączka, porażenna niedrożność jelit oraz zaburzenia czynności wątroby.

Leczenie

Lekarz powinien podjąć odpowiednie leczenie podtrzymujące wraz z transfuzją krwi i antybiotykoterapią o szerokim spektrum działania. Nie jest znane antidotum na winorelbina. Zaleca się uważne monitorowanie czynności wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe. Alkaloidy barwinka i ich pochodne.
Kod ATC: L01C A04

Mechanizm działania

Winorelbina jest lekiem przeciwnowotworowym z rodziny alkaloidów barwinka. W przeciwieństwie do wszystkich innych alkaloidów barwinka, katarantynowy fragment cząsteczki winorelbiny został zmodyfikowany strukturalnie. Na poziomie molekularnym, wpływa na dynamiczną równowagę tubuliny w aparacie mikrotubularnym komórki. Hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się preferencyjnie z mikrotubulami mitotycznymi, wpływając na aksonalne mikrotubule tylko w dużych stężeniach. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza niż pod wpływem winkrystyny.

Winorelbina blokuje mitozę w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub podczas następnej mitozy.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność winorelbiny u dzieci i młodzieży nie zostały jeszcze w pełni ustalone. Dane kliniczne z dwóch badań fazy II, w których stosowano winorelbina dożylnie u 33 i 46 pacjentów w wieku dziecięcym z nawracającymi guzami litymi, włączając mięsak prążkowany komórkowy, inne mięsaki tkanek miękkich, mięsak Ewinga, tłuszczakomięsak, maziówczak, włóknakiomięsak, rak ośrodkowego układu nerwowego, kostniakiomięsak, nerwiak niedojrzały, w dawkach od 30 do 33,75 mg/m² pc. w D1 i D8 co 3 tygodnie lub raz w tygodniu przez 6 tygodni, co 8 tygodni, nie wykazały

znaczącego działania klinicznego. Profil toksyczności był zbliżony do profilu zgłaszanego u dorosłych pacjentów (patrz rozdział 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzono ocenę parametrów farmakokinetycznych winorelbiny we krwi.

Wchłanianie

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

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

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym jest duża, średnio 21,2 l/kg (zakres: 7,5-39,7 l/kg), co wskazuje na rozległą dystrybucję w tkankach.

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

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

Metabolizm

Wszystkie metabolity winorelbiny są powstają z udziałem CYP 3A4 - izoformę cytochromu P450, z wyjątkiem 4-O-deacetylwinorelbiny, tworzonej prawdopodobnie przy udziale karboksyloesterazy. 4-O-diacetylwinorelbina jest jedynym czynnym oraz głównym metabolitem obserwowanym we krwi.

Nie stwierdzono koniugatów siarczanowych lub glukuronidowych.

Eliminacja

Średni okres półtrwania winorelbiny w końcowej fazie eliminacji wynosi ok. 40 godzin.

Eliminacja z krwi jest znaczna i zbliżona do przepływu krwi przez wątrobę, wynosząc średnio 0,72 l/godz./kg (zakres: 0,32-1,26 l/godz./kg).

Wydalenie przez nerki jest małe (<5% podanej dawki) i dotyczy głównie związku macierzystego.

Wydalenie z żółcią jest dominującą drogą wydalania zarówno dla niezmienionej winorelbiny, która stanowi główny odzyskany składnik, jak i jej metabolitów.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie oceniano wpływu niewydolności nerek na farmakokinetykę winorelbiny. Jednakże, ze względu na niewielki klirens nerkowy, nie ma konieczności zmniejszenia dawki w przypadku niewydolności nerek.

Farmakokinetyka nie uległa zmianie po podaniu winorelbiny doustnie w dawce 60 mg/m² pc. pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina < 1,5 x GGN oraz ALT i (lub) AST od 1,5 do 2,5 x GGN) oraz w dawce 50 mg/m² pc. pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina od 1,5 do 3 x GGN niezależnie od poziomu ALT i AST).

U tych pacjentów bezpieczeństwo i farmakokinetyka winorelbiny nie uległy zmianie przy badanych dawkach.

Nie ma danych dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie należy stosować winorelbiny w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Badanie przeprowadzone z winorelbina podawaną doustnie pacjentom w podeszłym wieku (≥ 70 lat) z niedrobnokomórkowym rakiem płuc pokazało, że wiek nie wpływa na farmakokinetykę winorelbiny. Mając jednak na uwadze osłabienie pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność zwiększając dawkę kapsułek miękkich z winorelbina (patrz punkt 4.2).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie mutagenne i onkogenne

Winorelbina indukowała uszkodzenia chromosomów, ale nie powodowała mutacji w teście Ames. Spiralizacja winorelbiny podczas mitozy może powodować nieprawidłową dystrybucję chromosomów. W badaniach na zwierzętach winorelbina powodowała aneuploidię i poliploidię po podaniu dożylnym. Można więc przypuszczać, że winorelbina może wykazywać działanie mutagenne (aneuploidię) u ludzi.

Wyniki badań nad działaniem rakotwórczym, w których winorelbina podawano dożylnie raz na dwa tygodnie w celu uniknięcia toksyczności, były negatywne.

Szkodliwy wpływ na rozród

Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozród prowadzone na zwierzętach wykazały, że winorelbina ma działanie toksyczne na zarodek/płód, które prowadzi do powstania wad rozwojowych. Nie zaobserwowano żadnego wpływu u szczurów otrzymujących dawki 0,26 mg/kg/mc. co 3 dni. Po podaniu dawki 1,0 mg/kg/mc. dożylnie co 3 dni przed i po urodzeniu u szczurów zmniejszał się przyrost masy ciała potomstwa do 7 tygodni po urodzeniu.

Bezpieczeństwo farmakologiczne

Nie stwierdzono efektów hemodynamicznych u psów otrzymujących winorelbina w maksymalnej tolerowanej dawce 0,75 mg/kg/mc.; zaobserwowano jedynie niewielkie, nieistotne zaburzenia repolaryzacji, jak w przypadku innych badanych alkaloidów barwinka.

Nie zaobserwowano wpływu na układ sercowo-naczyniowy u naczelnych otrzymujących powtarzane dawki winorelbiny 2 mg/kg/mc. przez 39 tygodni.

Toksyczność ostra u zwierząt

Objawy przedawkowania u zwierząt obejmują utratę sierści, nieprawidłowe zachowanie (wyczerpanie, senność), zmiany w płucach, spadek masy ciała i zahamowanie czynności szpiku kostnego o różnym nasileniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość roztworu:

Makrogol

Gliceryna

Etanol bezwodny
Woda oczyszczona

Skład osłonki kapsułki:

Żelatyna
Glicerol
Sorbitol ciekły, częściowo odwodniony (E 420)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172) [Tylko dla 20 mg i 80 mg]
Żelaza tlenek czerwony (E 172) [Tylko dla 30 mg].

Skład tuszu do nadruku:

Szelak (E 904)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Amonu wodorotlenek (E 527)
Glikol propylenowy (E 1520).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2° C - 8° C).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC//Aluminium zawierające 1, 2, 3 lub 4 kapsułki miękkie.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO