

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NAVELBINE, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka 1 ml zawiera 10 mg winorelbiny w postaci winianu winorelbiny (13,85 mg).

Fiolka 5 ml zawiera 50 mg winorelbiny w postaci winianu winorelbiny (69,25 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Koncentrat może być bezbarwny lub bladożółty, pH od 3,3 do 3,8.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Winorelbina jest wskazana 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

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego po sporządzeniu odpowiedniego rozcieńczenia.

Podanie dordzeniowe jest przeciwwskazane.

Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania patrz punkt 6.6.

Koncentrat Navelbine należy rozcieńczyć w 20-50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań i podawać we wlewie przez 6 do 10 minut. Po wlewie powinno nastąpić podanie przynajmniej 250 ml izotonicznego roztworu w celu przepłukania żyły.

Niedrobnokomórkowy rak płuca oraz zaawansowany rak piersi

W monoterapii: zwykle dawka wynosi 25 do 30 mg/m², powtarzana co tydzień.

W terapii wielolekowej utrzymuje się zwykle stosowaną dawkę (25 do 30 mg/m²), zaś zmniejsza częstość podawania produktu, np. dzień 1. i 5. co 3 tygodnie lub dzień 1. i 8. co 3 tygodnie, zgodnie ze schematem leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie kliniczne nie wykazało istotnych różnic w przypadku stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku, lecz nie można wykluczyć większej wrażliwości u niektórych osób. Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę winorelbiny (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Farmakokinetyka Navelbiny nie jest zmieniona u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Niemniej jednak zaleca się zmniejszenie dawki do 20 mg/m² oraz monitorowanie parametrów hematologicznych, szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Ze względu na niewielkie wydalanie przez nerki nie ma farmakokinetycznego uzasadnienia zmniejszania dawki produktu Navelbine u pacjentów z tej grupy (patrz punkt 4.4, 5.2).

Dzieci i młodzież

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na winorelbinę lub inne alkaloidy *Vinca*, albo na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Liczba neutrofilów < 1500 /mm³ lub ciężkie, trwające lub ostatnio przebyte zakażenie (w ciągu 2 tygodni).
- Liczba płytek krwi <100 000 /mm³.
- Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciwko żółtej febrze (patrz punkt 4.5).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Produkt leczniczy Navelbine może być jedynie podawany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w chemioterapii.

W związku z tym, że hamowanie czynności układu krwiotwórczego stanowi główne ryzyko związane z zastosowaniem produktu Navelbine, musi być przeprowadzona ścisła kontrola morfologii krwi (oznaczenie stężenia hemoglobiny i liczby leukocytów, neutrofilów i płytek krwi w dniu każdego nowego podania). Działaniem niepożądanym ograniczającym wielkość dawki jest głównie neutropenia. To działanie nie kumuluje się osiągając nadir między 7. i 14. dniem po podaniu i szybko przemija w ciągu 5 do 7 dni. W przypadku stwierdzenia liczby neutrofilów krwi <1 500/mm³ i (lub) liczby płytek krwi <100 000/ należy odroczyć podanie leku do wystąpienia normalizacji.

Jeżeli pacjent ma objawy infekcji, w celu jej potwierdzenia lub wykluczenia należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność, kiedy przepisuje się ten produkt chorym z niedokrwinną chorobą serca (patrz punkt 4.8).

Farmakokinetyka produktu Navelbine nie jest zmieniona u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W celu dostosowania dawki dla tej grupy pacjentów (patrz punkt 4.2).

Jako że wydalanie przez nerki jest nieznaczne, redukcja dawki produktu Navelbine u chorych z niewydolnością nerek nie jest uzasadniona – (patrz punkt 4.2).

Produkt Navelbine nie powinien być stosowany jednocześnie z radioterapią, jeżeli wątroba znajduje się w polu napromieniania.

Ten produkt leczniczy jest w szczególności przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania ze szczepionką przeciwko żółtej febrze oraz nie zalecany z innymi szczepionkami zawierającymi osłabione żywe drobnoustroje.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania Navelbine i leków będących silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podawanie Navelbine z fenytoiną (jak w przypadku wszystkich cytostatyków) i z itrakonazolem (jak w przypadku wszystkich alkaloidów *Vinca*) nie jest zalecane.

Należy unikać przypadkowego dostania się leku do oka, ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia silnego podrażnienia, a nawet owrzodzenia rogówki w przypadku kontaktu z produktem. W razie dostania się leku do oka, należy je natychmiast obficie przemyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Zgłaszano toksyczość płucną, w tym ciężki ostry skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) występujący po podaniu produktu Navelbine w dożylniej postaci farmaceutycznej. Średni czas do wystąpienia ARDS po podaniu winorelbiny wynosił tydzień (zakres od 3 do 8 dni).

Wlew należy natychmiast przerwać u pacjentów, u których wystąpiła niewyjaśniona duszność lub u których występują oznaki toksyczości płucnej.

U populacji osób zamieszkujących Japonię zgłaszano śródmiąższową chorobę płuc. Ta populacja powinna być poddana szczególnej obserwacji.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje wspólne dla wszystkich leków cytotoksycznych

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

Jednoczesne użycie jest przeciwwskazane:

Szczepionka przeciwko żółtej febrze, ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia śmiertelnej, ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne użycie nie jest zalecane:

Szczepionki zawierające osłabione żywe drobnoustroje (za wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze) nie jest zalecane, ze względu na ryzyko wystąpienia 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: występuje ryzyko nasilenia drgawek z powodu zmniejszenia wchłaniania żołądkowo-jelitowego fenytoiny czy ryzyko zwiększenia toksyczości lub zmniejszenia skuteczności winorelbiny z powodu zwiększonego metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę.

Jednoczesne użycie, które powinno być starannie rozważone:

Cyklosporyna, takrolimus: należy wziąć pod uwagę możliwość nasilonej immunosupresji z ryzykiem rozrostu limfatycznego.

Interakcje swoiste dla alkaloidów *Vinca*

Jednoczesne użycie nie jest wskazane:

Itrakonazol: zwiększa neurotoksyczność alkaloidów *Vinca*, co jest spowodowane obniżeniem ich metabolizmu wątrobowego.

Jednoczesne użycie, które musi być wzięte pod uwagę:

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

Alkaloidy *Vinca* znane są jako substraty dla glikoprotein P i w związku z brakiem odpowiednich badań należy podjąć środki ostrożności stosując produkt Navelbine z silnymi modulatorami transportu błonowego.

Interakcje swoiste dla winorelbiny:

- Połączenie Navelbine z innymi produktami leczniczymi o znanej toksyczności w stosunku do szpiku kostnego może prowadzić do zaostrzenia działań niepożądanych będących wynikiem mielosupresji.
- W związku z faktem, że metabolizm Navelbine głównie przebiega z udziałem CYP 3A4, silne inhibitory tego izoenzymu (jak np. ketokonazol, itrakonazol) mogą powodować zwiększenie stężenia winorelbiny we krwi a połączenie z silnymi induktorami tego izoenzymu (jak np. ryfampicyna, fenytoina) może powodować zmniejszenie stężenia winorelbiny we krwi.
- Nie ma wzajemnej farmakokinetycznej interakcji winorelbiny z cisplatyną podczas kilkunastu cykli leczenia. Jednakże częstość występowania granulocytopenii towarzyszącej podaniu Navelbine razem z cisplatyną jest wyższa niż w wypadku Navelbine zastosowanej w monoterapii.

Sugerowano zwiększoną częstość występowania neutropenii stopnia 3/4 w przypadku dożylnego podawania jednocześnie winorelbiny i lapatynibu, podczas jednego badania klinicznego fazy I. W badaniu tym, zalecana dawka dożylną formy winorelbiny, w schemacie 3-tygodniowym, w dniu 1 i dniu 8 wynosiła 22,5 mg/m² w połączeniu z dzienną dawką 1000 mg lapatynibu. Takie jednoczesne podanie powinno być stosowane z dużą ostrożnością.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania winorelbiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny i teratogeny wpływ na płód (patrz punkt 5.3). W oparciu o wyniki badań na zwierzętach i działanie farmakologiczne produktu leczniczego uważa się, że istnieje ryzyko uszkodzenia płodów i zarodków.

W związku z tym produktu Navelbine nie powinno się stosować w czasie ciąży, chyba że indywidualne spodziewane korzyści jasno przeważają potencjalne ryzyko. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia, pacjentkę należy poinformować o istniejącym ryzyku dla nienarodzonego dziecka i poddać uważnej obserwacji. Należy rozważyć możliwość udzielenia porady genetycznej.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem Navelbine i trzy miesiące po zakończeniu leczenia.

Laktacja

Nie wiadomo, czy produkt Navelbine przenika do mleka kobiecego. Przenikanie produktu Navelbine do mleka nie było badane na zwierzętach. Nie można wykluczyć ryzyka i dlatego należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia produktem Navelbine (patrz punkt 4.3).

Płodność

Mężczyźni leczeni produktem Navelbine nie powinni zostawać ojcami w trakcie kuracji tym produktem ani w ciągu 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 przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Opierając się na właściwościach farmakodynamicznych winorelbiny uważa się, że nie wpływa ona na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych winorelbina, biorąc pod uwagę niektóre działania niepożądane tego produktu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane uszeregowano według grup układów narządów zgodnie z konwencją MedDRA oraz ze względu na częstość występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Najczęściej występujące działania niepożądane to: zahamowanie czynności szpiku kostnego (z objawami neutropenii), niedokrwistość, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (z objawami nudności, wymiotów, zapaleń jamy ustnej i zaparc), przemijające zwiększenie wartości wyników testów wątrobowych, łysienie, miejscowe zapalenia żył.

Dodatkowe działania niepożądane zebrane poprzez zgłoszenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i z badań klinicznych zostały dodane zgodnie z klasyfikacją MedDRA z nieznaną częstością.

Szczegółowe informacje o działaniach niepożądanych

Działania niepożądane zostały opisane według 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

- Często: - bakteryjne, wirusowe i grzybicze infekcje w różnej lokalizacji (układ oddechowy, wydalniczy, przewód pokarmowy) zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, poddające się zwykle leczeniu;
- Niezbyt często: - posocznice o ciężkim przebiegu czasami wraz z niewydolnością narządową i inne posocznice;
- Bardzo rzadko: - posocznica o skomplikowanym przebiegu czasami ze skutkiem śmiertelnym.
- Częstość nieznana: - posocznica z objawami neutropenii;
- zakażenie w przebiegu neutropenii G3-4.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Bardzo często: - zahamowanie czynności szpiku kostnego z objawami głównie neutropenii (G3: 24,3%, G4: 27,8%). To działanie nie kumuluje się i przemija w ciągu 5 do 7 dni, niedokrwistość (G3-4: 7,4%);
- Często: - małopłytkowość (G3-4: 2,5%), lecz rzadko o ciężkim przebiegu;
- Częstość nieznana: - gorączka neutropeniczna;
- pancytopenia;
- leukopenia G1-4.

Zaburzenia układu immunologicznego

- Częstość nieznana: - systemowe reakcje alergiczne jak anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny lub reakcje typu rzekomoanafilaktycznego.

Zaburzenia endokrynologiczne

- Częstość nieznana: - niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

- Rzadko: - ciężka hiponatremia.
- Częstość nieznana: - anoreksja.

Zaburzenia układu nerwowego

- Bardzo często: - zaburzenia neurologiczne (G3-4: 2,7%) ze zniesieniem głębokich odruchów;
- istnieją zgłoszenia o osłabieniu kończyn dolnych po długotrwałej chemioterapii.
- Częstość nieznana: - parestezje o ciężkim przebiegu z objawami czuciowymi i motorycznymi występują
rzadko
Te działania niepożądane są zazwyczaj przemijające.
- Częstość nieznana: - ból głowy;
- zawroty głowy;
- ataksja.
- zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

Zaburzenia serca

- Rzadko: - choroba niedokrwienna serca (dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego,
czasem prowadzący do śmierci).
- Bardzo rzadko: - tachykardia, kołatanie serca i zaburzenia rytmu.
- Częstość nieznana: - niewydolność serca.

Zaburzenia naczyniowe

- Niezbyt często: - nadciśnienie, niedociśnienie, zaczerwienienie i marznięcie kończyn.
- Rzadko: - ostre niedociśnienie, zapaść.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Niezbyt często: - duszność i skurcz oskrzeli po podaniu, zgłaszane zarówno w przypadku produktu
Navelbine jak i innych leków z grupy alkaloidów *Vinca*.
- Rzadko: - zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc, czasem prowadzącej do
śmierci.
- Częstość nieznana: - kaszel G1-2
- zespół ostrej niewydolności oddechowej, czasami prowadzący do zgonu
- zatorowość płucna

Zaburzenia żołądka i jelit

- Bardzo często: - zapalenie jamy ustnej (G1-4: 15% w monoterapii).
- nudności i wymioty (G1-2: 30,4% i G3-4: 2,2%). Zastosowanie leków
przeciwwymiotnych zmniejsza zwykle nasilenie tych objawów.
- zaparcia (G3-4: 2,7%), które rzadko rozwijają się w porażenną niedrożność jelita
w monoterapii (G3-4: 4,1%) i w leczeniu skojarzonym z innymi
chemioterapeutykami.
- Często: - biegunka o zwykle małym lub umiarkowanym nasileniu.
- Rzadko: - porażenna niedrożność jelit, leczenie może być wznowione po odzyskaniu przez
jelita normalnej motoryki.
- były również doniesienia o przypadkach zapalenia trzustki.
- Częstość nieznana: - krwawienie z przewodu pokarmowego;
- ciężka biegunka;
- ból brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Bardzo często: - przemijające zwiększenie wartości wyników testów wątrobowych (G 1-2), bez
objawów klinicznych (AspAT w 27,6% i A1AT w 29,3%).
- Częstość nieznana: - zaburzenia czynności wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Bardzo często: - łysienie, zwykle o niewielkim nasileniu (G3-4: 4,1% w monoterapii).
- Rzadko: - uogólnione reakcje skórne.

Częstość nieznana: - zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
- przebarwienia skóry (serpentina hiperpigmentacja nadżylna)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: - bóle stawowe, w tym bóle szczęk, bóle mięśniowe.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: w miejscu podania obserwowano następujące objawy: rumień, piekący ból, odbarwienie żył i miejscowe zapalenia żył (G 3-4: 3,7% w monoterapii).

Często: osłabienie, zmęczenie, gorączka, różnie zlokalizowane bóle obejmujące bóle klatki piersiowej i bóle w obrębie guza.

Rzadko: miejscowa martwica. Częstość występowania tych objawów niepożądanych zmniejsza prawidłowe umieszczenie igły lub cewnika w żyłę oraz podawanie leku w szybkim wlewie (bolus) z następowym płukaniem żyły.

Częstość nieznana: - dreszcze G1-2.

Badania

Częstość nieznana: - utrata masy ciała;

W przypadku produktu leczniczego Navelbine w postaci doustnej zgłaszano następujące dodatkowe działania niepożądane: zaburzenia neuromotoryczne, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, bezsenność, zaburzenia połykania, zapalenie przełyku, zwiększenie masy ciała, bolesne oddawanie moczu, inne objawy ze strony układu moczowo-płciowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 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 tym lekiem może manifestować się hipoplazją szpiku, czasami z towarzyszącą infekcją, gorączką i porażenną niedrożnością jelit.

Postępowanie ratunkowe

W takim przypadku lekarz powinien podjąć odpowiednie leczenie podtrzymujące w stopniu, jaki uzna za właściwe, z transfuzją krwi i zastosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania.

Antidotum

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania produktu Navelbine.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkaloidy *Vinca* i analogiczne
Kod ATC L01CA04

Winorelbina jest cytostatycznym środkiem przeciwnowotworowym należącym do grupy pochodnych alkaloidów barwinka. W odróżnieniu od innych alkaloidów *Vinca*, katarantynowy fragment cząsteczki został zmodyfikowany strukturalnie. Punktem działania na poziomie molekularnym jest układ tubulina/mikrotubule. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny. Działa głównie na mikrotubule mitotyczne, a na mikrotubule aksonalne działa wyłącznie w dużych stężeniach. Jej zdolność skręcania mikrotubuli jest mniejsza aniżeli winkrystyny.

Produkt Navelbine zatrzymuje mitozę w fazie G2-M i powoduje śmierć komórki w interfazie lub w trakcie następczej mitozy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności produktu Navelbine u dzieci i młodzieży. Wyniki dwóch jednoramiennych badań II fazy, w których stosowano winorelbiny dożylnie u 33 i 46 pacjentów w wieku dziecięcym z nawracającymi guzami litymi, włączając mięśniakomięsak prążkowany, inne mięsaki tkanki miękkiej, mięsak Ewinga, tłuszczakomięsak, maziówczak, włókniakomięsak, nowotwór złośliwy centralnego układu nerwowego, kostniakomięsak, nerwiak niedojrzały, w dawkach od 30 do 33,75 mg/m² D1 i D8 co 3 tygodnie lub raz na tydzień przez 6 kolejnych tygodni co 8 tygodni, wykazały nieznaczającą aktywność kliniczną. Toksyczność jest podobna do występującej u osób dorosłych (patrz punkt 4.2).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

• Dystrybucja

Wartość stałej objętości dystrybucji była duża i osiągała 21,2 l/kg (zakres: 7,5-39,7 l/kg), i wykazywała rozległą dystrybucję tkankową. Stopień wiązania z białkami osocza jest słaby (13,5%). Jednakże winorelbina wiąże się silnie z komórkami krwi, a zwłaszcza z płytkami (78%).

Znaczący wychwyty winorelbiny w płucach potwierdzony przez chirurgiczne biopsje wykazał średni stosunek stężeń tkanka/osocze na poziomie większym niż 300. Nie wykryto winorelbiny w ośrodkowym układzie nerwowym.

• Metabolizm

Wszystkie metabolity winorelbiny są tworzone przez CYP3A4, izoformę cytochromu P450 oprócz 4-O-deacetylowinorelbiny, która jest tworzona przy pomocy karboksylolsteraz i jest jedynym oraz głównym metabolitem we krwi. Nie zaobserwowano żadnych wiązań (sprzężeń) glukuronidowych i sulfonowych.

• Eliminacja

Końcowy okres półtrwania oszacowano na około 40 godzin. Klirens krwi jest wysoki, zbliżając się do wartości osiąganych przez krew przepływającą przez wątrobę i osiąga 0,72 l/godz./kg (zakres: 0,32-1,26 l/godz./kg). Wydalanie przez nerki jest małe (< 20% podanej dożylnie dawki) i składa się z kilku związków. Wydalanie w żółci jest dominującą drogą dla obydwu metabolitów i niezmięconej winorelbiny, która pozostaje głównym związkiem wydalonym.

Szczególne grupy pacjentów

• *Pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby*

Wpływ niewydolności nerkowej na metabolizm winorelbiny nie został oszacowany. Jakkolwiek redukcja dawki w obecności niewydolności nerek nie jest wskazana, co można wytłumaczyć małym udziałem nerek w jej wydalaniu.

Pierwsze badanie dotyczące wpływu niewydolności wątroby na farmakokinetykę winorelbiny obejmowało pacjentów z niewydolnością wątroby spowodowaną przerzutami związanymi z rakiem piersi. Badanie to wykazało, że klirens winorelbiny uległ zmianie tylko wtedy, gdy 75% wątroby było objęte przerzutami. Badanie farmakokinetyczne fazy I dotyczące dostosowania dawki przeprowadzono u pacjentów z nowotworem i niewydolnością wątroby: 6 pacjentów ze średnią niewydolnością (bilirubina $\leq 2 \times$ UNL i aminotransferazy $\leq 5 \times$ UNL) leczonych dawką 25 mg/m² i 8 pacjentów z ostrą niewydolnością (bilirubina $> 2 \times$ UNL i aminotransferazy $> 5 \times$ UNL) leczonych dawką 20 mg/m². Całkowity klirens w tych dwóch grupach pacjentów był podobny do pacjentów z normalnie funkcjonującą wątrobą. Z tego względu należy sądzić, że farmakokinetyka winorelbiny nie jest zmieniona u chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby. Niemniej jednak według konserwatywnego punktu widzenia proponuje się, aby

u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zmniejszyć dawkę oraz ściśle monitorować parametry hematologiczne. Maksymalna dawka produktu Navelbine dla tej grupy chorych wynosiła 20 mg/m².

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Badanie produktu Navelbine u pacjentów w podeszłym wieku (> 70) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazało, że wiek pacjentów nie miał wpływu na farmakokinetykę winorelbiny. Jednakże z racji tego, że starsi pacjenci są osłabieni należy zachować ostrożność podczas stosowania większych dawek (patrz punkt 4.2).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Udokumentowano, że istnieje ścisła zależność pomiędzy ekspozycją winorelbiny we krwi a zmniejszeniem liczby leukocytów lub granulocytów (PMN).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Winorelbina wywołuje uszkodzenia chromosomów, lecz nie ma działania mutagennego, co wykazano w teście Ames. Przyjmuje się, że w przypadku Navelbine istnieje możliwość działania mutagennego u człowieka (aneuploidalność, poliploidalność). W badaniach na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu na rozród wykazano, że winorelbina ma działanie letalne na embrion i płód, i jest teratogenna. W badaniach na psach otrzymujących maksymalnie tolerowane dawki nie wykazano wpływu hemodynamicznego; zaobserwowano tylko podobnie jak w badaniach innych alkaloidów *Vinca* kilka mniejszych nieznaczających zaburzeń związanych z repolaryzacją. W trakcie prowadzenia badań na naczelnym otrzymujących powtarzane przez 39 tygodni dożylnie wlewy winorelbiny, nie stwierdzono toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy rozcieńczać roztworu produktu Navelbine roztworami zasadowymi (ryzyko wytrącenia). Produktu Navelbine stosowanego w schematach terapii wielolekowej nie należy mieszać z innymi lekami poza tymi wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Wykazano, że po rozpuszczeniu produktu Navelbine w chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań produkt Navelbine jest stabilny pod względem fizykochemicznym przez 1 dzień w temperaturze 20°C +/- 5°C w miejscu wystawionym na działanie światła, 40 dni w temperaturze 20°C +/- 5°C w miejscu chronionym od światła, 40 dni w lodówce (tj. 2°C - 8°C) w miejscu chronionym od światła w butelkach z neutralnego szkła, PVC (polichlorku winylu) lub polietylenu, albo w workach z octanu winylu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik jest odpowiedzialny za warunki i czas przechowywania sporządzonego roztworu i normalnie czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 - 8°C, chyba, że produkt został otwarty i rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach pełnej aseptyki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce). Chronić od światła.
Nie zamrażać.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki (1 ml lub 5 ml) z bezbarwnego szkła z korkiem z czarnej gumy chlorobutyłowej lub z szarej gumy butylowej laminowanej żywicą fluorową D (ETFE), umocowanym szarym, aluminiowym wieczkiem z niebieską polipropylenową nakładką typu flip-off, w pudełku z polistyrenu (opakowanie pośrednie), w tekturowym pudełku.

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

Jedynie personel szpitala mający doświadczenie z pracą z lekami cytostatycznymi może zajmować się przygotowaniem i podawaniem produktu Navelbine. Aby uniemożliwić kontakt leku lub jego roztworu ze skórą i oczami personel powinien stosować fartuchy, okulary, rękawiczki i maski na twarz. W razie rozlania roztworu powinien on być natychmiast wytarty. Należy za wszelką cenę unikać kontaktu produktu z oczami. W razie przypadkowego przedostania się leku do oka, należy przemyć je obficie roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Po zakończeniu procedury wykorzystane powierzchnie np. blatu powinny być dokładnie wyczyszczone, a ręce i twarze personelu umyte.

Nie ma niezgodności pomiędzy produktem Navelbine a butelką z neutralnego szkła, workami z PVC (polichlorku winylu), octanu winylu, polietylenu lub zestawem do infuzji z polichlorku winylu.

Wskazane jest podawanie produktu Navelbine we wlewie przez 6-10 minut po rozpuszczeniu w 20-50 ml chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań.

Po podaniu produktu należy obficie przepłukać żyłę 250 ml roztworu soli fizjologicznej.

Przed rozpoczęciem wlewu produktu Navelbine niezmiernie ważne jest potwierdzenie, że igła jest prawidłowo umieszczona w żyłę. Przedostanie się produktu Navelbine do otaczających tkanek może spowodować znaczne ich podrażnienie.

W takim przypadku należy natychmiast przerwać wlew, przepłukać żyłę roztworem soli fizjologicznej, a pozostałą część produktu podać do innej żyły.

W przypadku przedostania się produktu Navelbine poza żyłę do otaczających tkanek, w celu uniknięcia zapalenia żył natychmiast należy podać glikokortykosteroidy dożylnie.

Po użyciu - fiolki i zestaw do wlewu powinny zostać zniszczone zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pierre Fabre Medicament
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1736

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 września 1994 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 czerwca 2009 r.

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

03/2023