

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vinorelbine Zentiva, 20 mg, kapsułki, miękkie

Vinorelbine Zentiva, 30 mg, kapsułki, miękkie

Vinorelbine Zentiva, 80 mg, kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 27,70 mg winorelbiny winianu, co odpowiada 20 mg winorelbiny.

Każda kapsułka miękka zawiera 41,55 mg winorelbiny winianu, co odpowiada 30 mg winorelbiny.

Każda kapsułka miękka zawiera 110,80 mg winorelbiny winianu, co odpowiada 80 mg winorelbiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka miękka zawierająca 20 mg winorelbiny zawiera 38,4 mg sorbitolu.

Każda kapsułka miękka zawierająca 30 mg winorelbiny zawiera 59,9 mg sorbitolu.

Każda kapsułka miękka zawierająca 80 mg winorelbiny zawiera 99,9 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka

Vinorelbine Zentiva 20 mg kapsułki miękkie są kształtu owalnego, w kolorze jasnobrązowym, o wymiarach 11×7 mm, wypełnione przezroczystym, bezbarwnym lub lekko żółtawym płynem.

Vinorelbine Zentiva 30 mg kapsułki miękkie są kształtu podłużnego, w kolorze różowym, o wymiarach 18×6 mm, wypełnione przezroczystym, bezbarwnym lub lekko żółtawym płynem.

Vinorelbine Zentiva 80 mg kapsułki miękkie są kształtu podłużnego, w kolorze białozółtym, o wymiarach 21×8 mm, wypełnione przezroczystym, bezbarwnym lub lekko żółtawym płynem

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vinorelbine Zentiva jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu:

- zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc jako monoterapia lub w skojarzeniu z inną chemioterapią,
- jako leczenie uzupełniające niedrobnokomórkowego raka płuc 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 Vinorelbine Zentiva powinien być przepisywany przez lekarza, który ma doświadczenie w stosowaniu chemioterapii, a także posiada możliwość monitorowania leków cytotoksycznych.

Dawkowanie

Dorośli

W monoterapii zalecany schemat dawkowania to:

Trzy pierwsze podania

60 mg/m² powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA) podawane raz w tygodniu.

Kolejne podania

Po trzecim podaniu zalecane jest zwiększenie dawki winorelbiny do 80 mg/m² pc. raz w tygodniu, 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. na tydzień	Liczba neutrofilów >1000	Liczba neutrofilów ≥ 500 oraz < 1000 (1 incydent)	Liczba neutrofilów ≥ 500 oraz < 1000 (2 incydenty)	Liczba neutrofilów <500
Zalecana dawka początkowa czwartego podania	80	80	60	60

W przypadku planowanych dawek po 80 mg/m² pc., jeżeli liczba 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. na tydzień	Liczba neutrofilów >1000	Liczba neutrofilów ≥ 500 oraz < 1000 (1 incydent)	Liczba neutrofilów ≥ 500 oraz < 1000 (2 incydenty)	Liczba neutrofilów <500
Zalecana dawka początkowa kolejnego podania	80		60	

Istnieje możliwość powtórnego stopniowego zwiększenia dawki z 60 mg/m² pc. do 80 mg/m² pc. tygodniowo, jeżeli liczba 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 pc., zgodnie z zasadami wcześniej ustalonymi w czasie pierwszych trzech podań produktu leczniczego.

W badaniach klinicznych wykazano, że dawka 80 mg/m² pc. postaci doustnej odpowiada 30 mg/m² pc. postaci dożylniej, zaś 60 mg/m² pc. postaci doustnej odpowiada 25 mg/m² pc. postaci dożylniej. Przeliczenie to należy przyjąć jako podstawę w schematach terapii łączonej, w których stosuje się naprzemiennie postać doustną i dożylną produktu w celu poprawy komfortu pacjenta.

W schematach terapii łączonej dawka i schemat podawania produktu leczniczego będą dostosowane do protokołu leczenia.

Nawet dla pacjentów z polem powierzchni ciała (BSA) $\geq 2 \text{ m}^2$, całkowita dawka nigdy nie powinna być większa niż 120 mg na tydzień stosując dawkę 60 mg/m² pc. podawaną raz w tygodniu oraz 160 mg na tydzień stosując dawkę 80 mg/m² pc. podawaną raz w tygodniu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie kliniczne nie wykazuje istotnych różnic w odpowiedzi na leczenie 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 produktu leczniczego w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Vinorelbine Zentiva może być podawany w standardowej dawce 60 mg/m² pc. na tydzień pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $< 1,5 \times \text{ULN}$ oraz ALT i (lub) AST pomiędzy $1,5$ i $2,5 \times \text{ULN}$).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina pomiędzy $1,5$ i $3 \times \text{ULN}$, niezależnie od ALT i AST), produkt Vinorelbine Zentiva należy podawać w dawce 50 mg/m² pc. na tydzień.

Ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących tej populacji konieczną do określenia właściwości farmakokinetycznych, skuteczności oraz bezpieczeństwa, produkt Vinorelbine Zentiva jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ze względu na niewielkie wydalanie przez nerki nie ma farmakokinetycznego uzasadnienia zmniejszenia dawki produktu Vinorelbine Zentiva u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt Vinorelbine Zentiva wolno podawać wyłącznie doustnie.

Produkt Vinorelbine Zentiva należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy rozgryzać, ssać ani rozpuszczać.

Zaleca się przyjmować kapsułki z niewielką ilością jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne alkaloidy barwinka (*Vinca*), albo na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Choroby, które mają znaczący wpływ na wchłanianie,
- Wcześniejsza duża resekcja chirurgiczna żołądka lub jelita cienkiego,
- Liczba neutrofilów $< 1500/\text{mm}^3$ lub ciężkie zakażenie występujące obecnie lub przebyte niedawno (w ciągu ostatnich dwóch tygodni),
- Liczba płytek krwi $< 10\,000/\text{mm}^3$,
- Laktacja (patrz punkt 4.6),
- Konieczność długotrwałej terapii tlenowej,
- Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciwko żółtej febrze (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Jeżeli pacjent przez przypadek rozgryzie kapsułkę lub wysie jej zawartość, powinien niezwłocznie przepłukać jamę ustną wodą lub, co jest bardziej wskazane, roztworem fizjologicznym soli.

W przypadku, gdy kapsułka została naruszona lub przecieka, roztwór wypełniający kapsułkę ma właściwości drażniące i w zetknięciu ze skórą, błonami śluzowymi lub oczami może dojść do ich uszkodzenia. Nie należy połykać uszkodzonej lub przeciętej kapsułki, tylko zwrócić ją do apteki, szpitala lub przekazać lekarzowi, aby została zniszczona we właściwy sposób.

Jeśli dojdzie do kontaktu ze skórą, błonami śluzowymi lub oczami, należy natychmiast przemyć miejsce kontaktu wodą lub, co jest bardziej wskazane, roztworem fizjologicznym soli.

W przypadku, gdy w ciągu kilku godzin po podaniu produktu leczniczego wystąpią wymioty, nie należy podawać powtórnie wcześniejszej dawki. Leczenie wspomagające (takie jak metoklopramid lub antagoniści 5HT₃ (np. ondansetron, granisetron) powinno ograniczyć występowanie tych objawów. (patrz punkt 4.5).

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

Zaleca się profilaktykę lekami przeciwwymiotnymi.

Podczas leczenia powinna być prowadzona ścisła kontrola morfologii krwi (w dniu przed każdym nowym podaniem produktu należy oznaczyć stężenia hemoglobiny, liczby leukocytów, neutrofilów i płytek).

Dawkowanie powinno być zależne od wyników morfologii.

- Jeżeli liczba neutrofilów jest mniejsza niż 1500/mm³ i (lub) liczba płytek wynosi poniżej 10 000/mm³, należy odroczyć podanie produktu do czasu normalizacji.
- Przy zwiększeniu dawki z 60 do 80 mg/m² pc. na tydzień, po podaniu trzeciej dawki (patrz punkt 4.2).
- Jeżeli stosując dawkę 80 mg/m² pc. liczba neutrofilów wyniesie poniżej 500/mm³, lub więcej niż raz obniży się do wartości 500-1000/mm³, należy nie tylko opóźnić podanie następnej dawki, ale również zmniejszyć ją do 60 mg/m² pc. na tydzień. Możliwe jest ponowne i stopniowe zwiększenie dawki z 60 do 80 mg/m² pc. na tydzień (patrz punkt 4.2).

W badaniach klinicznych wykazano, że jeśli dawkowanie rozpoczynano od 80 mg/m² pc., u nielicznych pacjentów, w tym u pacjentów o małej wydolności fizycznej, rozwinęła się ciężka neutropenia. Dlatego zaleca się, aby dawka początkowa wynosiła 60 mg/m² i jeśli jest tolerowana, zwiększana była stopniowo do 80 mg/m² pc. tak jak opisano w punkcie 4.2.

U pacjentów z objawami wskazującymi na infekcję należy szybko przeprowadzić diagnostykę.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy szczególnie uważać, przepisując produkt leczniczy pacjentom:

- z chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie,
- o słabej wydolności fizycznej.

Produkt Vinorelbine Zentiva nie powinien być stosowany równocześnie z radioterapią, jeżeli wątroba znajduje się w polu napromieniania.

Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania ze szczepionką przeciwko żółtej febrze. Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu z innymi żywymi atenuowanymi szczepionkami.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Vinorelbine Zentiva i leków będących silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Vinorelbine Zentiva z fenytoiną (jak w przypadku wszystkich cytostatyków) ani z itrakonazolem (jak w przypadku wszystkich alkaloidów *Vinca*).

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

- dawkę 60 mg/m² pc. u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina < 1,5 × ULN oraz ALT i (lub) AST od 1,5 do 2,5 × ULN);
- dawkę 50 mg/m² pc. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina pomiędzy 1,5 i 3 × ULN, niezależnie od wartości ALT oraz AST).

Bezpieczeństwo i farmakokinetyka winorelbiny nie ulegały zmianie w tej grupie pacjentów podczas stosowania badanych dawek.

Nie badano podawania doustnego winorelbiny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2, 5.2).

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

Produkt leczniczy zawiera sorbitol. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje wspólne dla wszystkich leków cytotoksycznych

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy, w przypadku chorób nowotworowych często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. W przypadku podjęcia decyzji o równoczesnym zastosowaniu doustnych leków przeciwzakrzepowych konieczne jest zwiększenie częstości wykonywania oznaczeń wskaźnika INR (ang. *International Normalised Ratio*), ponieważ duża zmienność czynności układu krzepnięcia u tego samego pacjenta, spowodowana chorobami towarzyszącymi i możliwymi interakcjami między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i lekami cytotoksycznymi.

Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane

Szczepionka przeciwko żółtej febrze

Szczepionka przeciwko żółtej febrze jest przeciwwskazana, gdyż istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia śmiertelnej, ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej.

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Szczepionki zawierające osłabione żywe drobnoustroje

Ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej, która może być śmiertelna. Ryzyko jest zwiększone u pacjentów z immunosupresją wywołaną chorobą podstawową. Jeśli istnieje taka możliwość, należy stosować, szczepionkę inaktywowaną (np. szczepionka przeciwko *poliomyelitis*).

Fenytoina

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych, występuje ryzyko nasilenia drgawek z powodu zmniejszenia wchłaniania fenytoiny. Z powodu zwiększonego metabolizmu fenytoiny w wątrobie (co prowadzi do zmniejszenia stężenia winorelbiny we krwi) istnieje ryzyko zmniejszenia skuteczności winorelbiny.

Jednoczesne stosowanie wymaga ostrożności

Cyklosporyna, takrolimus

Należy wziąć pod uwagę możliwość nasilonej immunosupresji z ryzykiem rozrostu tkanki limfatycznej.

Interakcje swoiste dla alkaloidów Vinca

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Itrakonazol

Ryzyko zwiększenia neurotoksyczności winorelbiny z powodu zmniejszenia jej metabolizmu w wątrobie pod wpływem itrakonazolu.

Jednoczesne stosowanie wymaga ostrożności

Mitomycyna C

Zwiększa ryzyko skurczu oskrzeli, a także duszności, w bardzo rzadkich przypadkach obserwowano śródmiąższowe zapalenie płuc.

Alkaloidy *Vinca* znane są jako substraty glikoproteiny P i w związku z brakiem odpowiednich badań należy zachować ostrożność stosując produkt Vinorelbine Zentiva z silnymi modulatorami tego transportera błonowego.

Interakcje swoiste dla winorelbiny

Stosowanie winorelbiny w połączeniu z innymi lekami o znanej toksyczności w stosunku do szpiku kostnego może nasilać działania niepożądane, w szczególności te związane z mielosupresją.

Nie ma wzajemnej farmakokinetycznej interakcji winorelbiny z cisplatyną podczas równoczesnego stosowania w kilku cyklach leczenia. Jednakże częstość występowania granulocytopenii towarzyszącej podaniu Vinorelbine Zentiva w połączeniu z cisplatyną jest większa niż w przypadku produktu Vinorelbine Zentiva stosowanego w monoterapii.

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

Ponieważ metabolizm Vinorelbine Zentiva przebiega głównie z udziałem CYP 3A4, silne inhibitory tego izoenzymu (jak np. ketokonazol, itrakonazol) mogą powodować zwiększenie stężenia winorelbiny we krwi, a kojarzenie z silnymi induktorami tego izoenzymu (jak np. ryfampicyna, fenytoina) może powodować zmniejszenie stężenia winorelbiny we krwi.

Leki przeciwwymiotne takie jak antagoniści 5HT₃ (np. ondasteron, granisteron) nie wpływają na farmakokinetykę produktu Vinorelbine Zentiva (patrz punkt 4.4).

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 dożylnego winorelbiny, w schemacie 3-tygodniowym, w dniu 1 i dniu 8 wynosiła 22,5 mg/m², w połączeniu z lapatynibem w dawce dobowej 1000 mg. W przypadku takiego leczenia skojarzonego należy zachować ostrożność.

Pokarm nie zmienia farmakokinetyki winorelbiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania winorelbiny u kobiet w ciąży są niewystarczające. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozwój zarodka i wady rozwojowe (patrz punkt 5.3). W oparciu o wyniki badań na zwierzętach i działanie farmakologiczne produktu leczniczego uważa się, że istnieje ryzyko uszkodzenia zarodków i płodów.

W związku z tym stosowanie produktu Vinorelbine Zentiva jest przeciwwskazane w czasie ciąży, chyba, że spodziewane korzyści indywidualne wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia, pacjentkę należy poinformować o istniejącym ryzyku dla nienarodzonego dziecka i starannie monitorować przebieg ciąży. Należy rozważyć możliwość udzielenia porady genetycznej.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy winorelbina przenika do mleka kobiecego.

Winorelbina jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią, dlatego należy przerwać leczenie lub zaprzestać karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Osoby aktywne płciowo, zarówno mężczyźni, jak i kobiety, powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu. 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 Vinorelbine Zentiva na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Opierając się jednak na właściwościach farmakodynamicznych winorelbiny uważa się, że nie wpływa ona na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych winorelbina, biorąc pod uwagę niektóre działania niepożądane tego leku (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Ogólna częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie badań klinicznych u 316 pacjentów (132 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, 184 pacjentów z rakiem piersi), którzy otrzymywali zalecaną dawkę produktu Vinorelbine Zentiva (pierwsze trzy podania 60 mg/m²/tydzień, a następnie 80 mg/m² pc. na tydzień).

Zgłaszane reakcje niepożądane uszeregowano według grup układów narządów oraz częstości występowania zostały wymienione poniżej.

Częstość dodatkowych działań niepożądanych, zebranych w trakcie stosowania po wprowadzeniu produktu do obrotu i z badań klinicznych, określono według konwencji MedDRA jako „częstość nieznana”.

Częstości są zdefiniowane jako: 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), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania winorelbiny w postaci kapsułek miękkich

Przed wprowadzeniem do obrotu

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: zahamowanie czynności szpiku kostnego (z objawami neutropenii), niedokrwistość oraz małopłytkowość, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (z objawami nudności, wymioty, biegunka, zapalenia jamy ustnej i zaparcia). Często obserwowano również występowanie zmęczenia i gorączki.

Po wprowadzeniu do obrotu

Winorelbina w postaci kapsułek miękkich stosowana jest w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami takimi jak cisplatyna lub kapecytabina.

Działania niepożądane występujące po wprowadzeniu produktu do obrotu najczęściej dotyczyły następujących grup układów narządów zgodnie z systemem klasyfikacji MedDRA: „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 „Przed wprowadzeniem produktu do obrotu”.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często:	Bakteryjne, wirusowe lub grzybicze infekcje bez neutropenii, o różnej lokalizacji G1-4: 12,7%; G3-4: 4,4%
Często:	Zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze jako wynik zahamowania czynności szpiku kostnego i (lub) upośledzenia systemu immunologicznego (zakażenia związane z neutropenią), zwykle odwracalne po zastosowaniu odpowiedniego leczenia Zakażenie związane z neutropenią G3-4: 3,5%
Częstość nieznana:	Posocznica neutropeniczna Powikłana posocznica, czasem prowadząca do śmierci Ciężka posocznica czasem z niewydolnością wielonarządową Posocznica

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często:	Zahamowanie czynności szpiku kostnego prowadzące głównie do neutropenii G1-4: 71,5%; G3: 21,8%; G4: 25,9%, jest odwracalne i stanowi czynnik ograniczający zwiększanie 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 ponad 38°C, w tym gorączka neutropeniczna (2,8% pacjentów)
Częstość nieznana:	Trombocytopenia G3-4 Pancytopenia

Zaburzenia endokrynologiczne

Częstość nieznana:	Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
--------------------	---

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często:	Anoreksja G1-2: 34,5%; G3-4: 4,1%
Częstość nieznana:	Ciężka hiponatremia

Zaburzenia psychiczne

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

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często:	Zaburzenia czucia G1-2: 11,1%, na ogół ograniczone do braku odruchów głębokich, rzadko o ciężkim przebiegu
Często:	Zaburzenia ruchowe 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 G3: 0,3%
Częstość nieznana:	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

Zaburzenia oka

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

Zaburzenia serca

Niezbyt często:	Niewydolność serca i zaburzenia rytmu serca
Częstość nieznana:	Zawał mięśnia sercowego u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie lub u pacjentów z czynnikami ryzyka chorób serca

Zaburzenia naczyń

Często:	Nadciśnienie G1-4: 2,5%; G3-4: 0,3% Niedociśnienie 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%
Częstość 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 (np. podawane doustnie setrony) zmniejsza zwykle występowanie nudności i wymiotów 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 otrzymujących równocześnie morfinę lub leki morfinopodobne. Zaburzenia żołądka G1-4: 11,7%
Często:	Zapalenie przełyku G1-3: 3,8%; G3: 0,3% Trudności w połykaniu: G1-2: 2,3%
Niezbyt często:	Niedrożność porażenna jelit G3-4: 0,9% (w wyjątkowych przypadkach śmiertelna). Leczenie może być wznowione po odzyskaniu przez jelita prawidłowej motoryki
Częstość nieznana:	Krwawienie z przewodu pokarmowego

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często:	Zaburzenia czynności wątroby: G1-2: 1,3%
Częstość nieznana:	Przemijające zwiększenie wartości parametrów czynnościowych wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często:	Łysienie 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 podania

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 G 1-4: 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 dożylnego podania winorelbiny zgłoszono następujące dodatkowe działania niepożądane: uogólnione reakcje alergiczne, ciężkie parestezje, osłabienie kończyn dolnych, zaburzenia rytmu serca, uderzenia gorąca, uczucie zimna w dystalnych częściach ciała, zapaść, dławicę piersiową, skurcz oskrzeli, śródmiąższową chorobę płuc, zapalenie trzustki, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, zespół ostrej niewydolności oddechowej.

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 może prowadzić do hipoplazji szpiku kostnego, czasami z towarzyszącą infekcją i gorączką, niedrożności porażennej jelit oraz zaburzeń czynności wątroby.

Postępowanie

Lekarz powinien podjąć odpowiednie leczenie podtrzymujące włącznie z transfuzją krwi, czynnikami wzrostu i zastosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania, w takim stopniu, jaki uzna za właściwy. Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania winorelbiny.

Zaleca się ścisłą kontrolę parametrów czynności wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: alkaloidy *Vinca* i analogiczne

Kod ATC: L01CA04

Mechanizm działania

Winorelbina jest lekiem przeciwnowotworowym należącym do pochodnych alkaloidów barwinka. W odróżnieniu do innych alkaloidów *Vinca*, katarantynowy fragment cząsteczki został zmodyfikowany strukturalnie. Na poziomie molekularnym działa na dynamiczną równowagę tubuliny w aparacie mikrotubularnym komórki. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się głównie z mikrotubulami mitotycznymi, a na mikrotubule aksonalne działa wyłącznie w dużych stężeniach. Indukcja spiralizacji tubuliny wywołana przez winorelbina jest mniejsza niż w przypadku winkrystyny.

Winorelbina hamuje mitozę w fazie G2-M i powoduje śmierć komórki w interfazie lub w trakcie następnej mitozy.

Dzieci i młodzież

Nie zbadano bezpieczeństwa i skuteczności winorelbiny u dzieci i młodzieży. Dane kliniczne z dwóch badań II fazy z udziałem 33 i 46 dzieci z nawracającymi guzami litymi (m.in. mięśniakomięsak prążkowy, inne mięsaki tkanki miękkiej, mięsak Ewinga, tłuszczakomięsak, maziówczak, włókniakomięsak, nowotwór złośliwy ośrodkowego układu nerwowego, kostniakomięsak, neuroblastoma), u których stosowano winorelbina dożylnie 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 brak istotnej aktywności klinicznej. Profil toksyczności jest podobny do występującego u osób dorosłych (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne były oceniane we krwi.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym winorelbina wchłania się szybko i po 1,5-3 godzinach (T_{max}) osiąga maksymalne stężenie we krwi (C_{max}). Po podaniu dawki 80 mg/m² 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 osiąga stężenie we krwi porównywalne odpowiednio do dawek 25 i 30 mg/m² postaci dożylnej.

Zwiększenie stężenia winorelbiny we krwi jest proporcjonalne do dawki aż do 100 mg/m².

Indywidualna zmienność ekspozycji jest podobna po podaniu dożylnym i doustnym.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym jest duża i wynosi średnio 21,2 l/kg (w zakresie: 7,539,7 l/kg), co wskazuje na znaczną dystrybucję w tkankach.

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

Znaczący wychwyt winorelbiny w płucach potwierdzony przez biopsje chirurgiczne wykazał do 300 razy większe stężenie w tkankach niż w surowicy. Winorelbina nie wykryto w ośrodkowym układzie nerwowym.

Metabolizm

Wszystkie metabolity winorelbiny powstają przy udziale CYP3A4 (izoenzymu układu cytochromu P450). Wszystkie metabolity zostały zidentyfikowane i żaden z nich nie jest aktywny, oprócz 4-O-deacetylwinorelbiny, która jest głównym metabolitem występującym we krwi.

Nie wykryto związków sprzężonych z kwasem siarkowym ani z kwasem glukuronowym.

Eliminacja

Średni okres półtrwania winorelbiny w fazie eliminacji wynosi około 40 godzin. Klirens we krwi jest wysoki, osiąga poziom przepływu krwi w wątrobie i wynosi 0,72 l/h/kg (w przedziale 0,32-1,26 l/h/kg).

Wydalanie 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

Pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby

Wpływ niewydolności nerek na farmakokinetykę winorelbiny nie został zbadany. Jednak nie zaleca się zmniejszania dawki w przypadku niewydolności nerek, ze względu na niewielkie wydalanie winorelbiny przez nerki.

Farmakokinetyka winorelbiny w postaci doustnej nie uległa zmianie po podaniu w dawce 60 mg/m² pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina < 1,5 × ULN oraz ALT i (lub) AST od 1,5 do 2,5 × ULN) oraz w dawce 50 mg/m² pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina od 1,5 do 3 × ULN niezależnie od poziomu ALT i AST). Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie należy stosować winorelbiny w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2, 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania przeprowadzone z winorelbina stosowaną doustnie u pacjentów w podeszłym wieku (≥70 lat) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazały, że wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę winorelbiny. Jednak, ponieważ starsi pacjenci są osłabieni, należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki winorelbiny (patrz punkt 4.2).

Zależności farmakokinetyczno - farmakodynamiczne

Wykazano silny związek między zastosowaną dawką, a zmniejszeniem liczby leukocytów lub granulocytów wielojądrzastych (PMN).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Winorelbina wywołuje uszkodzenia chromosomów, lecz nie ma działania mutagennego w teście Ames.

Spiralizacja winorelbiny w czasie mitozy może powodować nieprawidłowy rozkład chromosomów. W badaniach na zwierzętach winorelbina podana dożylnie wywoływała aneuploidię i poliploidię. Przyjmuje się, że w przypadku winorelbiny istnieje możliwość działania mutagennego u człowieka. Wyniki badań dotyczących działania rakotwórczego, w których winorelbina podawano dożylnie raz na dwa tygodnie w celu uniknięcia działania toksycznego, były negatywne.

Szkodliwy wpływ na rozród

Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na rozród wykazały szkodliwe działanie winorelbiny na rozwój zarodka i płodu, które prowadziło do powstania wad rozwojowych. Nie obserwowano żadnego wpływu u szczurów, które otrzymywały dawki 0,26 mg/kg co 3 dni. Po podaniu dawki 1,0 mg/kg co 3 dni szczurom przed i po urodzeniu zmniejszało przyrost masy ciała u potomstwa do 7 tygodni po urodzeniu.

Bezpieczeństwo farmakologiczne

U psów otrzymujących winorelbina w maksymalnych tolerowanych dawkach (0,75 mg/kg) nie obserwowano efektów hemodynamicznych; zaobserwowano tylko, podobnie jak w badaniach innych alkaloidów *Vinca*, kilka mniejszych, nieznaczających zaburzeń repolaryzacji. W badaniach u naczelników otrzymujących powtarzane przez 39 tygodni dawki winorelbiny nie stwierdzono toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy.

Toksyczność po podaniu jednorazowym u zwierząt

Objawy przedawkowania u zwierząt obejmują wypadanie sierści, zmiany w zachowaniu (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 kapsułki

Makrogol 400
Polisorbat 80
Woda oczyszczona

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Sorbitol ciekły, częściowo odwodniony (E420)
Tytanu dwutlenek (E171)
Woda oczyszczona
Vinorelbine Zentiva, 20 mg i 80 mg, kapsułki miękkie: żelaza tlenek żółty (E172)
Vinorelbine Zentiva, 30 mg, kapsułki miękkie: żelaza tlenek czerwony (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Vinorelbine Zentiva, 20 mg, 30 mg, i 80 mg, kapsułki, miękkie: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tekturowe pudełko zawierające blister z folii PVC/PVDC/Aluminium/PET, z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci.

Wielkość opakowania: 1 lub 4 blistry zawierające po jednej kapsułce każdy.

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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vinorelbine Zentiva, 20 mg: Pozwolenie nr 25325

Vinorelbine Zentiva, 30 mg: Pozwolenie nr 25318

Vinorelbine Zentiva, 80 mg: Pozwolenie nr 25319

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.04.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2023