

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Winorelbina (w postaci winianu) 10 mg/ml

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

Każda fiolka o objętości 5 ml zawiera łącznie 50 mg winorelbiny (w postaci winianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)

Przezroczysty, bezbarwny, białozółty roztwór.

Pojedyncza dawka.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- W monoterapii u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (w IV stopniu zaawansowania), u których chemioterapia obejmująca antybiotyk antracyklinowy i taksan zakończyła się niepowodzeniem lub nie jest właściwa.
- Niedrobnokomórkowy rak płuca (w III lub IV stopniu zaawansowania).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

- Winorelbina jest zwykle podawana w dawce 25-30 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.) raz w tygodniu.

Jeśli winorelbina jest stosowana w skojarzeniu z innymi cytostatykami, dokładną jej dawkę określa stosowany protokół leczenia.

Winorelbinę można podawać w powolnym wstrzyknięciu (trwającym 6-10 minut) po rozcieńczeniu w 20-50 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) przeznaczonego do wstrzykiwań lub roztworu glukozy o stężeniu 5% (w/v) przeznaczonego do wstrzykiwań albo w krótkiej infuzji (trwającej 20-30 minut) po rozcieńczeniu w 125 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) przeznaczonego do wstrzykiwań lub roztworu glukozy o stężeniu 5% (w/v) przeznaczonego do wstrzykiwań. Zawsze po zakończeniu podawania winorelbiny należy podać co najmniej 250 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w infuzji w celu przepłukania żyły (patrz punkt 6.6).

Maksymalna tolerowana dawka przypadająca na jedno podanie: 35,4 mg/m<sup>2</sup> pc.

Maksymalna dawka całkowita przypadająca na jedno podanie: 60 mg.

### Modyfikacje dawkowania

Winorelbina jest metabolizowana i eliminowana głównie w wątrobie — tylko 18,5% podanej dawki wydalane jest z moczem. Brak jest jakichkolwiek badań prospektywnych oceniających związek pomiędzy zmienionym metabolizmem substancji czynnej a jej działaniem farmakodynamicznym, na podstawie których można by sformułować wytyczne dotyczące zmniejszania dawkowania winorelbiny u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby lub nerek.

#### *Upośledzenie czynności wątroby*

U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności wątroby farmakokinetyka winorelbiny nie ulega zmianie.

Mimo to u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby zaleca się zastosowanie środka ostrożności w postaci zmniejszenia dawki do 20 mg/m<sup>2</sup> pc. i uważnego monitorowania parametrów hematologicznych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Upośledzenie czynności nerek*

Zważywszy na nikłą rolę drogi nerkowej w eliminacji winorelbiny nie ma żadnych argumentów farmakokinetycznych, które by przemawiały za zmniejszaniem dawki winorelbiny u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

W trakcie stosowania winorelbiny w praktyce klinicznej nie stwierdzono żadnych istotnych różnic wśród pacjentów z podeszłym wiekiem, jeżeli chodzi o odsetek odpowiedzi, choć nie można wykluczyć większej wrażliwości u części tych pacjentów. Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę winorelbiny (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Navirel u dzieci, w związku z czym nie zaleca się jego stosowania w tej populacji pacjentów.

### Sposób podawania

Wyłącznie podanie dożylnie po odpowiednim rozcieńczeniu.

Podanie dooponowe winorelbiny może zakończyć się zgonem.

*Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego*

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, 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.
- Liczba neutrofilów poniżej 1500/mm<sup>3</sup> lub obecność bądź niedawne przebycie (w ciągu ostatnich 2 tygodni) ciężkiego zakażenia.
- Liczba płytek krwi poniżej 100 000/mm<sup>3</sup>.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, niezwiązane z procesem nowotworowym.
- W skojarzeniu ze szczepionką przeciwko żółtej gorączce (patrz punkt 4.5).
- Ciąża (patrz punkt 4.6).
- Laktacja (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Specjalne ostrzeżenia

- Winorelbinę należy podawać pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu cytostatyków.

- Winorelbina można podawać wyłącznie dożylnie. Podawanie dokanałowe jest przeciwwskazane. Zawsze po zakończeniu podawania winorelbiny należy podać roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w infuzji w celu przepłukania żyły.
- Winorelbina można podawać wyłącznie dożylnie, zachowując przy tym dużą precyzję: Przed rozpoczęciem infuzji winorelbiny bardzo ważne jest upewnienie się, że kaniula została prawidłowo wprowadzona do żyły. Jeśli w trakcie dożylnego podawania winorelbiny dojdzie do jej wynacznienia, może to skutkować nasilonym miejscowym podrażnieniem. Infuzję należy wówczas natychmiast przerwać, żyłę obficie przepłukać roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), a pozostałą część dawki podać do innej żyły. W przypadku wynacznienia można podać dożylnie glikokortykosteroidy, aby zmniejszyć ryzyko zapalenia żyły.
- W okresie leczenia winorelbina należy uważnie monitorować parametry hematologiczne (stężenie hemoglobiny oraz liczbę leukocytów, granulocytów i płytek krwi przed każdym nowym wstrzyknięciem). Działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę jest najczęściej neutropenia. Efekt ten ma charakter niekumulacyjny, liczba neutrofilów osiąga nadir między 7. a 14. dniem po podaniu i szybko wraca do wartości początkowych w ciągu 5 do 7 dni. Jeśli liczba neutrofilów jest mniejsza od 1500/mm<sup>3</sup> lub jeśli liczba płytek krwi jest mniejsza od 100 000/mm<sup>3</sup>, leczenie należy odroczyć do chwili, w której wartości tych parametrów będą wynosiły odpowiednio co najmniej 1500/mm<sup>3</sup> i co najmniej 100 000/mm<sup>3</sup>, a pacjent powinien być obserwowany. Należy spodziewać się konieczności odroczenia podawania produktu leczniczego o tydzień w około 35% cyklach leczenia.
- W przypadku pojawienia się u pacjenta objawów wskazujących na zakażenie, należy niezwłocznie przeprowadzić stosowną diagnostykę.
- W populacji japońskiej ze zwiększoną częstością występują przypadki śródmiąższowej choroby płuc. W tej populacji pacjentów należy w związku z tym zwrócić na to szczególną uwagę.

#### Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

- W przypadku znacznego upośledzenia czynności wątroby dawkę należy zmniejszyć: zaleca się zachowanie ostrożności i konieczne jest uważne monitorowanie parametrów hematologicznych (patrz punkt 4.2 i 5.2).
- U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek nie ma konieczności modyfikowania dawkowania, ponieważ ilość winorelbiny ulegającej eliminacji drogą nerkową jest znikoma (patrz punkt 4.2 i 5.2).
- Winorelbiny nie należy stosować łącznie z radioterapią, jeśli pole napromieniania obejmuje wątrobę.
- Silne inhibitory i induktory izoenzymu CYP3A4 należy podawać z zachowaniem ostrożności ze względu na ryzyko ich wpływu na stężenie winorelbiny (patrz punkt 4.5).
- Generalnie nie zaleca się stosowania tego produktu w skojarzeniu z itrakonazolem (podobnie jak innych alkaloidów barwinka) ani fenytoiną (podobnie jak wszystkich cytostatyków) (patrz punkt 4.5).
- Stosowanie tego produktu jest przeciwwskazane w skojarzeniu ze szczepionką przeciwko żółtej gorączce, a w skojarzeniu z innymi szczepionkami żywymi atenuowanymi nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).
- W celu uniknięcia skurczu oskrzeli — szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania winorelbiny z mitomycyną C — należy rozważyć podjęcie działań zapobiegawczych. Pacjentów leczonych ambulatoryjnie należy poinformować, że w przypadku wystąpienia duszności powinni skontaktować się z lekarzem.

- Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku choroby niedokrwiennej serca (patrz punkt 4.8).
- Należy unikać wszelkiego kontaktu omawianego produktu leczniczego z oczami ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkiego podrażnienia, a nawet owrzodzenia rogówki, jeśli produkt zostanie rozpylony pod ciśnieniem. W przypadku wystąpienia kontaktu z oczami należy je natychmiast obficie przepłukać roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Interakcje wspólne dla wszystkich cytostatyków

Ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepicy u pacjentów z nowotworami złośliwymi często stosuje się u nich leki przeciwzakrzepowe. U pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe należy zwiększyć częstotliwość oznaczania INR (międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego) ze względu na dużą zmienność międzyosobniczą krzepliwości krwi w przebiegu chorób oraz możliwość wystąpienia interakcji między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi a cytostatykami.

##### *Jednoczesne stosowanie niezalecane*

Omawianego produktu leczniczego generalnie nie zaleca się stosować w skojarzeniu ze szczepionkami żywymi atenuowanymi ze względu na ryzyko uogólnionej i mogącej zakończyć się zgonem choroby poszczepiennej. Ryzyko to jest zwiększone u pacjentów, u których z powodu choroby podstawowej stwierdza się obniżoną odporność. Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeśli takowe istnieją (choroba Heinego-Medina) (patrz punkt 4.4).

##### *Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane*

Jeżeli chodzi o szczepionkę przeciwko żółtej gorączce, to jej łączne stosowanie z omawianym produktem leczniczym jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Fenytoina — ze względu na ryzyko zaostrzenia drgawek wynikających z obniżonego jej wchłaniania z przewodu pokarmowego przez omawiany cytostatyczny produkt leczniczy bądź ze względu na ryzyko nasilenia działań toksycznych lub utraty skuteczności omawianego cytostatycznego produktu leczniczego wskutek wzmożonego przez fenytoinę metabolizmu wątrobowego.

##### *Jednoczesne stosowanie do rozważenia*

Cyklosporyna, takrolimus — należy wziąć pod uwagę ryzyko wywołania nadmiernej immunosupresji mogącej doprowadzić do odczynu limfoproliferacyjnego.

##### Interakcje swoiste dla alkaloidów barwinka

##### *Jednoczesne stosowanie niezalecane*

Alkaloidów barwinka nie należy stosować w skojarzeniu z itrakonazolem ze względu na ryzyko nasilenia neurotoksyczności wskutek spowolnienia ich metabolizmu wątrobowego przez itrakonazol.

##### *Jednoczesne stosowanie do rozważenia*

Jednoczesne stosowanie alkaloidów barwinka i mitomycyny C zwiększa ryzyko wystąpienia skurczu oskrzeli i duszności. W rzadkich przypadkach, szczególnie w skojarzeniu z mitomycyną, opisywano śródmiąższowe zapalenie płuc.

Winorelbina jest substratem glikoproteiny P, w związku z czym jednoczesne stosowanie winorelbiny z inhibitorami (np. werapamilem, cyklosporyną, chinidyną) lub induktorami tego białka transportowego może wpływać na jej stężenie.

## Interakcje swoiste dla winorelbiny

Skojarzone stosowanie winorelbiny z innymi produktami leczniczymi mogącymi oddziaływać toksycznie na szpik kostny obciążone jest dużym ryzykiem nasilenia działań niepożądanych związanych z mielosupresją.

Ponieważ zasadniczą rolę w metabolizmie winorelbiny odgrywa izoenzym CYP3A4, skojarzone jej stosowanie z silnymi inhibitorami tego izoenzymu (np. itrakonazolem, ketokonazolem, klarytromycyną, erytromycyną i rytonawirem) może prowadzić do zwiększenia jej stężenia we krwi, a skojarzone jej stosowanie z silnymi induktorami tego enzymu (np. ryfampicyną, fenytoiną, fenobarbitaliem, karbamazepiną i preparatami ziela dziurawca) — do zmniejszenia jej stężenia we krwi.

W przypadku skojarzonego stosowania winorelbiny i cisplatyny (bardzo często stosowane połączenie) nie stwierdza się wpływu na parametry farmakokinetyczne. W przypadku skojarzonego stosowania winorelbiny i cisplatyny częstość występowania granulocytopenii jest natomiast większa niż w przypadku stosowania winorelbiny w monoterapii.

W jednym z przeprowadzonych badań klinicznych I fazy stwierdzono zwiększoną częstość występowania neutropenii III/IV 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/m<sup>2</sup> pc., kiedy stosowana była w skojarzeniu z lapatynibem w dawce 1000 mg raz na dobę. Tego rodzaju połączenie należy stosować z zachowaniem ostrożności.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania winorelbiny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). W oparciu o wyniki badań na zwierzętach oraz działanie farmakologiczne winorelbiny istnieje podejrzenie, że podawanie tego produktu leczniczego w okresie ciąży wywołuje wady wrodzone.

Produkt Navirel jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w czasie leczenia winorelbina.

W przypadku ważnego dla życia wskazania należy przeprowadzić konsultacje medyczne odnośnie ryzyka szkodliwego działania dla dziecka i leczenia pacjentki w ciąży.

W przypadku zajścia w ciążę w czasie leczenia należy rozważyć skierowanie pacjentki do poradni genetycznej.

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w okresie leczenia oraz przez trzy miesiące po jego zakończeniu, a także o konieczności powiadomienia swojego lekarza, jeśli zajdą w ciążę.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy winorelbina przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach nie badano wydzielania winorelbiny do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/dzieci. Przed rozpoczęciem leczenia winorelbina karmienie piersią należy przerwać (patrz punkt 4.3).

### Płodność

Mężczyznom leczonym winorelbina zaleca się niepłodzenie potomstwa w okresie leczenia oraz w okresie 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ze względu na ryzyko spowodowania przez winorelbina nieodwracalnej niepłodności zaleca się przed rozpoczęciem jej przyjmowania zasięgnięcie porady dotyczącej oddania nasienia do banku nasienia.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem omawianego produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak na podstawie profilu farmakodynamicznego Navirel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność wykonywania tych czynności. Ze względu jednak na niektóre działania niepożądane winorelbiny pacjenci nią leczeni muszą zachować ostrożność.

#### 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane winorelbiny to mielosupresja z neutropenią, niedokrwistość, zaburzenia neurologiczne oraz działania toksyczne w obrębie przewodu pokarmowego z nudnościami, wymiotami, zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej i zaparciami, przemijające zwiększenie wartości parametrów czynnościowych wątroby, łysienie i miejscowe zapalenie żyły.

W przypadku stosowania winorelbiny w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi należy brać pod uwagę fakt, że wymienione działania niepożądane mogą występować z większą częstością i być bardziej nasilone niż działania niepożądane obserwowane podczas leczenia w monoterapii i po jego zakończeniu. Należy ponadto brać pod uwagę możliwość wystąpienia dodatkowych działań niepożądanych swoistych dla pozostałych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z winorelbina.

Poniżej wymieniono wszystkie zgłoszone działania niepożądane z wyjątkiem odosobnionych przypadków; działania te wymieniono w podziale na grupy układowo-narządowe i kategorie częstości występowania. Kategorie częstości występowania definiowane są następująco:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Dodatkowe działania niepożądane zgłoszone w okresie po dopuszczeniu omawianego produktu leczniczego do obrotu zostały uwzględnione w niniejszym zestawieniu zgodnie z terminologią MedDRA i zaliczone do kategorii „częstość nieznana” (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dodatkowe informacje dotyczące wymienionych działań niepożądanych: Nasilenie wymienionych działań niepożądanych opisano zgodnie z opracowaną przez WHO klasyfikacją stopni nasilenia, stosując następujące skróty: G1 (I stopień), G2 (II stopień), G3 (III stopień), G4 (IV stopień), G1-2 (I i II stopień), G1-4 (od I do IV stopnia), G3-4 (III i IV stopień).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze o różnej lokalizacji (układ oddechowy, moczowy, pokarmowy), o nasileniu od małego do umiarkowanego, zwykle odwracalne w przypadku zastosowania odpowiedniego leczenia.
	<u>Niezbyt często</u> Ciężka sepsa z niewydolnością narządów trzewnych, sepsa.
	<u>Bardzo rzadko</u> Powikłana sepsa; sepsa zakończona zgonem.
	<u>Częstość nieznana</u> Sepsa neutropeniczna (obarczona ryzykiem zgonu w 1,2% przypadków)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<p><u>Bardzo często</u> Mielosupresja prowadząca głównie do neutropenii (G3 w 24,3% przypadków i G4 w 27,8% przypadków — przy stosowaniu w monoterapii), odwracalna w ciągu 5 do 7 dni i nie kumulująca się w czasie; niedokrwistość (G3-4 w 7,4% przypadków przy stosowaniu w monoterapii).</p> <p><u>Często</u> Może wystąpić małopłytkowość, rzadko ciężka (G3-4 w 2,5% przypadków).</p> <p><u>Częstość nieznana</u> Gorączka neutropeniczna, pancytopenia.</p>
Zaburzenia układu immunologicznego	<p><u>Często</u> Reakcje alergiczne (reakcje skórne, reakcje ze strony układu oddechowego).</p> <p><u>Częstość nieznana</u> Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne (reakcja anafilaktyczna lub wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktoidalna, obrzęk naczynioruchowy).</p>
Zaburzenia endokrynologiczne	<p><u>Częstość nieznana</u> Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)</p>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<p><u>Rzadko</u> Ciężka hiponatremia.</p> <p><u>Częstość nieznana</u> Jadłowstręt.</p>
Zaburzenia układu nerwowego	<p><u>Bardzo często</u> Zaburzenia neurologiczne (G3 w 2,6% przypadków i G4 w 0,1% przypadków), w tym zniesienie głębokich odruchów ścięgniastych. Po długotrwałej chemioterapii opisywano osłabienie siły mięśniowej w kończynach dolnych.</p> <p><u>Niezbyt często</u> Ciężkie parestezje z objawami zaburzeń czucia i zaburzeń ruchowych.</p> <p>Efekty te zazwyczaj są odwracalne.</p> <p><u>Bardzo rzadko</u> Zespół Guillaina-Barré.</p>
Zaburzenia serca	<p><u>Rzadko</u> Choroba niedokrwienna serca w postaci np. dławicy piersiowej, przemijających zmian elektrokardiograficznych, zawału mięśnia sercowego w części przypadków zakończonego zgonem.</p> <p><u>Bardzo rzadko</u> Częstoskurcz, kołatanie serca i zaburzenia rytmu serca.</p>

Zaburzenia naczyniowe	<p><u>Niezbyt często</u> Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, napady zaczerwienia twarzy i zmniejszenie ucieplenia skóry w obwodowych częściach ciała.</p> <p><u>Rzadko</u> Ciężkie niedociśnienie tętnicze, zapaść.</p>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<p><u>Niezbyt często</u> Podczas stosowania winorelbiny, podobnie jak w przypadku innych alkaloidów barwinka, może wystąpić duszność i skurcz oskrzeli.</p> <p><u>Rzadko</u> Opisywano przypadki śródmiąższowej choroby płuc które u części pacjentów zakończyły się zgonem.</p> <p><u>Bardzo rzadko</u> Niewydolność oddechowa.</p>
Zaburzenia żołądka i jelit	<p><u>Bardzo często</u> Głównym objawem są zaparcia (G3-4 w 2,7% przypadków), które rzadko prowadzą do niedrożności porażennej jelit w przypadku stosowania winorelbiny w monoterapii (G3-4 w 4,1% przypadków) oraz w skojarzeniu z innymi cytostatykami. Nudności i wymioty (G1-2 w 30,4% przypadków, G3-4 w 2,2% przypadków; występowanie tych objawów można zmniejszyć poprzez stosowanie leków przeciwwymiotnych), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (G1-4 w 15% przypadków przy stosowaniu w monoterapii), zapalenie przetyku.</p> <p><u>Często</u> Biegunka (zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu).</p> <p><u>Rzadko</u> Niedrożność porażenna jelit (leczenie można wznowić po normalizacji motoryki jelit), zapalenie trzustki.</p>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<p><u>Bardzo często</u> Opisywano przypadki przemijającego zwiększenia wartości parametrów czynnościowych wątroby (G1-2) bez towarzyszących objawów klinicznych (zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej w 27,6% przypadków, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej w 29,3% przypadków).</p>



Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p><b>Bardzo często</b> Łysienie, zwykle łagodne (G3-4 w 4,1% przypadków przy stosowaniu w monoterapii).</p> <p><b>Rzadko</b> Uogólnione reakcje skórne.</p> <p><b>Częstość nieznana</b> Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa.</p>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p><b>Często</b> Bóle mięśniowe, bóle stawowe, ból szczęki.</p>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p><b>Często</b> Zwiększenie stężenia kreatyniny</p>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p><b>Bardzo często</b> Osłabienie, zmęczenie, gorączka, dolegliwości bólowe w różnych lokalizacjach, w tym ból w klatce piersiowej i ból w miejscu guza nowotworowego. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą obejmować rumień, palący ból, zmianę zabarwienia żyły i miejscowe zapalenie żyły (G3-4 w 3,7% przypadków przy stosowaniu winorelbiny jako jedynego cytostatyku).</p> <p><b>Rzadko</b> Marwica tkanek w miejscu wstrzyknięcia (ryzyko wystąpienia tego powikłania można ograniczyć poprzez prawidłowe wprowadzenie igły lub cewnika do żyły i obfite przepłukanie żyły po zakończeniu podawania winorelbiny).</p>

#### 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, fax: + 48 22 49-21-309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

**U ludzi opisywano przypadki niezamierzonego ostrego przedawkowania:** W takich przypadkach może dochodzić do hipoplazji szpiku kostnego i czasem towarzyszą im zakażenia, gorączka i niedrożność porażenna jelit. Zwykle w takich przypadkach, zależnie od uznania lekarza, wdrażane jest leczenie wspomagające obejmujące przetoczenia krwi oraz podawanie czynników wzrostu lub antybiotyków o szerokim spektrum działania. Nie jest znana swoista odtrutka.

Ponieważ nie jest znana swoista odtrutka dla winorelbiny podawanej dożylnie, w przypadku jej przedawkowania konieczne jest wdrożenie postępowania objawowego obejmującego m.in.:

- Ciągłe monitorowanie parametrów życiowych i stanu ogólnego pacjenta.
- Codzienne oznaczanie morfologii krwi obwodowej w celu ustalenia, czy konieczne jest przetoczenie krwi, podanie czynników wzrostu, przeniesienie pacjenta do oddziału intensywnej opieki medycznej oraz w celu minimalizowania ryzyka zakażeń.
- Profilaktykę lub leczenie niedrożności porażennej jelit.

- Monitorowanie wydolności krążeniowej i czynności wątroby.
- W przypadku powikłań zakaźnych może być konieczne podawanie antybiotyków o szerokim spektrum działania. W przypadku niedrożności porażennej jelit konieczne może być odbarczenie za pomocą zgłębnika.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, alkaloidy barwinka;  
kod ATC: L 01 CA 04

Winorelbina to przeciwnowotworowa substancja czynna należąca do grupy alkaloidów barwinka, różniąc się jednak od pozostałych alkaloidów należących do tej grupy zmodyfikowaną strukturalnie częścią katarantynową. Na poziomie molekularnym winorelbina wpływa na równowagę dynamiczną tubuliny w układzie mikrotubularnym w komórce.

#### Mechanizm działania

Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się w sposób preferencyjny z mikrotubulami mitotycznymi, dopiero przy wysokich stężeniach wpływając na mikrotubule aksonalne. Winorelbina w mniejszym stopniu niż winkrystyna indukuje spiralizację tubuliny. Winorelbina hamuje mitozę w fazie G2-M, czego efektem jest śmierć komórki w interfazie lub podczas kolejnej mitozy.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności winorelbiny u dzieci i młodzieży. W dwóch badaniach klinicznych II fazy prowadzonych w grupach pojedynczych, w których to badaniach winorelbina podawano dożylnie w dawkach od 30 do 33,75 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. i 8. dniu co 3 tygodnie albo raz w tygodniu przez 6 tygodni co 8 tygodni odpowiednio 33 i 46 pacjentom pediatrycznym z nawrotami guzów litych, obejmujących mięsaka prążkowanokomórkowego, inne nowotwory tkanek miękkich, mięsaka Ewinga, tłuszczakomięsaka, mięsaka maziówkowego, włókniakomięsaka, nowotwory złośliwe ośrodkowego układu nerwowego, kostniakomięsaka, nerwiaka zarodkowego, nie stwierdzono klinicznie istotnej aktywności. Profil działań toksycznych był podobny do profilu działań toksycznych stwierdzonego u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.2).

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Dystrybucja

Substancja czynna ulega rozległej dystrybucji w organizmie — objętość dystrybucji waha się w zakresie 25,4-40,1 l/kg. Przenikanie winorelbiny do tkanek płuc jest duże — w badaniu, w którym analizowano wycinki pobrane chirurgicznie stosunek stężenia w tkankach do stężenia w osoczu przekraczał 300. Stopień wiązania z białkami osocza jest umiarkowany (13,5%), jednak winorelbina silnie wiąże się z płytkami krwi (78%). Liniowy charakter farmakokinetyki winorelbiny podawanej dożylnie wykazano do dawki 45 mg/m<sup>2</sup> pc.

#### Metabolizm

Winorelbina jest metabolizowana przede wszystkim przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450. Wszystkie jej metabolity zostały zidentyfikowane i tylko jeden z nich, 4-*O*-deacetylowinorelbina, główny metabolit winorelbiny we krwi, jest farmakologicznie czynny.

#### Eliminacja

Po wykonaniu wstrzyknięcia lub infuzji dożylnej stężenie winorelbiny w osoczu cechuje się trójwykładniczą krzywą eliminacji. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji jest długi i przekracza 40 godzin. Klirens całkowity winorelbiny jest wysoki (0,97-1,26 l/h/kg).

Drogą nerkową eliminowana jest niewielka część podanej dawki (<20%). Choć u ludzi udało się zidentyfikować deacetylowinorelbinę w niewielkim stężeniu, to winorelbina wykrywana jest w moczu głównie w postaci niezmienionej. Substancja czynna eliminowana jest głównie w żółci przede wszystkim w postaci niezmienionej i w małej części w postaci metabolitów.

Wpływ upośledzonej czynności nerek na parametry farmakokinetyczne winorelbiny nie był badany, jednak zważywszy na niewielki udział drogi nerkowej w eliminacji tego związku nie ma potrzeby zmniejszania dawki u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek. U pacjentów z przerzutami do wątroby jedyna stwierdzana zmiana w zakresie farmakokinetyki dotyczyła średniego klirensu winorelbiny w przypadku zajęcia ponad 75% miąższu wątroby. U 6 pacjentów onkologicznych z umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby [stężenie bilirubiny nieprzekraczające 2-krotności górnej granicy normy (GGN) i aktywność aminotransferaz nieprzekraczająca 5-krotności GGN] otrzymujących dawki winorelbiny wynoszące maksymalnie 25 mg/m<sup>2</sup> pc. oraz u 8 pacjentów onkologicznych z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny przekraczające 2-krotność GGN i aktywność aminotransferaz przekraczająca 5-krotność GGN) otrzymujących dawki winorelbiny wynoszące maksymalnie 20 mg/m<sup>2</sup> pc. średni klirens całkowity w obu grupach był podobny do średniego klirensu całkowitego stwierdzanego u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Dane te mogą być jednak niereprezentatywne dla pacjentów z obniżoną zdolnością eliminacji substancji czynnej przez wątrobę, w związku z czym zalecana jest ostrożność u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby i konieczne jest uważne monitorowanie parametrów hematologicznych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Osoby w podeszłym wieku

W badaniu przeprowadzonym przez producenta leku innowacyjnego z udziałem pacjentów w podeszłym wieku (w wieku od 70 lat) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazano, że wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę winorelbiny. Ponieważ jednak pacjenci w podeszłym wieku są ogólnie bardziej podatni na niekorzystne czynniki, należy zachować ostrożność przy zwiększaniu dawki winorelbiny (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działaniem toksycznym ograniczającym dawkowanie u zwierząt jest mielosupresja. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że winorelbina indukuje aneuploidię i poliploidię.

Można zatem założyć, że winorelbina może mieć działanie genotoksyczne również u ludzi (indukując aneuploidię i poliploidię).

Wyniki badań rakotwórczości u myszy i szczurów były negatywne, jednak w tych badaniach poddawano ocenie jedynie niskie dawki.

W badaniach rozrodczości u zwierząt wpływ winorelbiny stwierdzano już w dawkach subterapeutycznych. Stwierdzano działanie embrio- i fetotoksyczne przejawiające się opóźnieniem wzrostu wewnątrzmacicznego i opóźnieniem kostnienia. Przy stosowaniu dawek toksycznych dla organizmu matki stwierdzano działanie teratogenne (przejawiające się zrostem kręgow i brakującymi żebrami). Obserwowano też osłabienie spermatogenezy i czynności wydzielniczej gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych, jednak zmiany te nie przekładały się na zmniejszenie płodności u szczurów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

- Produktu leczniczego Navirel, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie należy rozcieńczać roztworami o zasadowym odczynie (ze względu na ryzyko precipitacji).
- Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

W opakowaniu przed pierwszym otwarciem: 3 lata.

Po otwarciu i rozcieńczeniu:

Produkt należy użyć bezpośrednio po otwarciu i rozcieńczeniu. Przeznaczony wyłącznie do podania pojedynczej dawki.

Trwałość chemiczna i fizyczna została wykazana dla okresu 24 godzin przy przechowywaniu w temperaturze 2-8 °C oraz w temperaturze 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast po otwarciu, wówczas na użytkownika ciąży odpowiedzialność za przestrzeganie stosownego okresu i stosownych warunków przechowywania przed podaniem produktu, przy czym okres ten nie powinien przekraczać 24 godzin przy temperaturze przechowywania wynoszącej 2-8 °C, chyba że otwarcie i rozcieńczenie wykonywane były w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2-8 °C).  
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka ze szkła typu I zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym fluoropolimerem oraz wieczkiem aluminiowym.

Wielkości opakowań: 1 ml lub 5 ml koncentratu w opakowaniach po 1 fiolce lub po 10 fiolek.  
Również dostępne w opakowaniach zbiorczych zawierających 10 opakowania jednostkowe, z których każde zawiera 1 fiolkę.  
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Winorelbinę powinien przygotowywać do stosowania i podawać wyłącznie odpowiednio przeszkolony personel. Konieczne jest stosowanie gogli ochronnych, jednorazowych rękawiczek, maski na twarz i jednorazowego ubioru. W przypadku rozlania produktu lub jego wycieknięcia należy go zetrzeć. Należy bezwzględnie unikać kontaktu produktu z oczami. Jeśli dojdzie do kontaktu roztworu z oczami, należy je natychmiast przepłukać dużą ilością roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Po przygotowaniu do stosowania wszystkie powierzchnie, które miały kontakt z produktem, należy dokładnie wyczyścić, a ręce i twarz umyć.

Nie stwierdzono niezgodności między zawartością i opakowaniem produktu leczniczego Navirel, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji a butelkami ze szkła obojętnego, workami wykonanymi z polichlorku winylu, workami wykonanymi z winylooctanu ani zestawami infuzyjnymi obejmującymi linie wykonane z polichlorku winylu.

Winorelbina zaleca się podawać w powolnym wstrzyknięciu (trwającym 6-10 minut) po rozcieńczeniu w 20-50 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) przeznaczonego do wstrzykiwań lub roztworu glukozy o stężeniu 5% (w/v) przeznaczonego do wstrzykiwań albo w krótkiej infuzji (trwającej 20-30 minut) po rozcieńczeniu w 125 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) przeznaczonego do wstrzykiwań lub roztworu glukozy o stężeniu 5% (w/v) przeznaczonego do wstrzykiwań. Po zakończeniu podawania żyła musi zostać dokładnie przepłukana co najmniej 250 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Winorelbina może być podawana wyłącznie dożylnie — przed rozpoczęciem infuzji winorelbiny bardzo ważne jest upewnienie się, że kaniula została prawidłowo wprowadzona do żyły. W przypadku wynaczynienia produktu leczniczego do otaczających tkanek podczas jego podawania może dojść do nasilonego podrażnienia. Infuzję należy wówczas natychmiast przerwać, żyłę obficie przepłukać roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), a pozostałą część dawki podać do innej żyły. W przypadku wynaczynienia można natychmiast podać dożylnie glikokortykosteroidy, aby zmniejszyć ryzyko zapalenia żyły.

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

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

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Niemcy  
Telefon: +49 4103 8006-0  
Faks: +49 4103 8006-100

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

12145

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

15.03.2006

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

08/2017