

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NAVELBINE® conc. inf. 10mg/ml -1ml; -5ml x 10

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 11-1554 04.02.06

Одобрено: 10 / 18.12.07

АКТИВНО ВЕЩЕСТВО

ФОРМУЛИРОВКА

	10 mg / 1 ml	50 mg / 5 ml
vinorelbine tartrate (mg)	13.85	69.25
Еквивалент на vinorelbine (INN) base (mg)	10.00	50.00

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор. NAVELBINE® е бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични индикации

- 4.1.1 Недребноклетъчен белодробен карцином;
- 4.1.2 Метастазирал рак на гърдата;

4.2 Дозировка и начин на приложение

Стриктно интравенозно приложение. Вижте т. 6.6 "Препоръки при употреба". Използването на интратекалния път на приложение е противопоказно. Препоръчва се NAVELBINE® да бъде инфузиран в продължение на 6 до 10 минути след разреждане в 20 – 50 ml физиологичен разтвор или 5 %-ен разтвор на декстроза. Приложението трябва винаги да бъде последвано от промиване на венозния път с най-малко 250 ml изотоничен разтвор.

При монотерапия обичайната доза е 25-30 mg/m² телесна повърхност един път седмично. При комбинирана терапия обичайната доза (25-30 mg/m²) обикновено се запазва, докато честотата на приложението се намалява, например през първия и петия ден на всеки три седмици или на първия и осмия ден на всеки три седмици според лечебния протокол. При пациенти страдащи от тежка чернодробна недостатъчност (билирубин > 2xUNL и/или трансаминази > 5xUNL) е препоръчително дозата да бъде редуцирана с 33 %, а хематологичните параметри трябва да бъдат стриктно наблюдавани, тъй като максималната доза, която беше установена за тази група пациенти е 20mg/m². Вижте т. 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба".

При пациенти с понижена бъбречна функция не се налага адаптиране на дозата. Вижте т. 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба".

Клиничният опит не показва значителни различия между терапевтичните отговори на възрастните и по-младите пациенти, но по-високата чувствителност при някои възрастни индивиди не може да бъде изключена.



Безопасност и ефикасност при деца не са установени.

4.3 Противопоказания

- 4.3.1 Данни за свръхчувствителност към активното вещество или други вина алкалоиди, както и към някои от съставките;
- 4.3.2 Брой на неутрофилите по-малък от $1500/\text{mm}^3$; текуща или наскоро преболедувана (в рамките на 2 седмици) тежка инфекция;
- 4.3.3 В комбинация с ваксина срещу жълта треска;
- 4.3.4 Бременност (Вижте т.4.6 “Бременност и кърмене”);
- 4.3.5 Кърмене (Вижте т.4.6 “Бременност и кърмене”).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

NAVELBINE[®] трябва да бъде прилаган под контрола на лекар с опит в химиотерапията. Лечението трябва да бъде съпроводено от строг хематологичен контрол (определяне нивото на хемоглобина, броя на левкоцитите, неутрофилите и тромбоцитите в деня на всяко ново прилагане), тъй като хематологичната токсичност е основен риск по време на лечението с NAVELBINE[®].

Главният дозоограничаващ фактор е неутропенията. Този ефект е некумулятивен, като развитието му е между седмия и четирнадесетия ден след апликацията и е бързо обратим за период от пет до седем дни. Ако броят на неутрофилите е по-малък от $1500/\text{mm}^3$ и броят на тромбоцитите е по-малък от $75000/\text{mm}^3$, тогава вливането трябва да се отложи до възстановяването им.

Пациенти с данни или симптоми съмнителни за инфекция, следва незабавно да бъдат прегледани.

Специално внимание трябва да бъде обърнато при прилагане на NAVELBINE[®] на пациенти с анамнеза за исхемична болест на сърцето. (Вижте т. 4.8 “Нежелани лекарствени реакции”).

Фармакокинетиката на NAVELBINE[®] не е променена при пациенти страдащи от средна или тежка чернодробна недостатъчност. За адаптиране на дозата при тази група пациенти вижте т.4.2 “Дозировка и начин на приложение”.

Тъй като бъбречната екскреция на NAVELBINE[®] е ниска, няма фармакокинетично основание дозата на NAVELBINE[®] да бъде понижавана при пациенти с нарушена бъбречна функция (вижте т.4.2 “Дозировка и начин на приложение”).

NAVELBINE[®] не се препоръчва да бъде прилаган съвместно с лъчетерапия, обхващаща и черния дроб.

NAVELBINE[®] не се препоръчва да бъде прилаган в комбинация с живи атенюирани ваксини (с изключение на ваксина срещу жълта треска - вижте т.4.3 “Противопоказания”), phenytoin и itraconazole.

Всеки контакт с очите трябва да бъде стриктно избягван: в случай, че лекарството е впръскано в тях под налягане съществува риск от тежко възпаление и дори корнеална улцерация. В този случай очите трябва незабавно да се измият с физиологичен разтвор.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия



Взаимодействия общи за всички цитотоксични агенти

При тумори поради повишения риск от развитие на тромбози се налага честа антикоагулативна терапия. Поради високата променливост на коагулативните показатели за различните индивиди и при протичането на тези заболявания, както и поради възможната кръстосана реактивност между оралните антикоагуланти и провежданата химиотерапия на злокачественото заболяване, в случай че на пациента са назначени орални антикоагуланти е необходимо да се повиши честотата на INR (International Normalised Ratio) проследяването.

- ***Противопоказана съпътстваща терапия***

Ваксина срещу жълта треска: риск от фатална генерализирана ваксинна болест.

- ***Непрепоръчителна съпътстваща терапия***

Живи атенюирани ваксини (с изключение на ваксина срещу жълта треска): риск от генерализирана ваксинна болест с възможен фатален край. Този риск е повишен при пациенти, вече имunosупресирани в резултат на основното заболяване. Препоръчва се използването на инактивирани ваксини, където съществуват (poliomyelitis).

Phenytoin: риск от екзацербация на конвулсиите произтичащ от понижена гастроинтестинална резорбция на Phenytoin от цитотоксичното лекарство или риск от токсично повишаване или загуба на ефект поради повишен от Phenytoin чернодробен метаболизъм.

- ***Съпътстваща терапия, която да се взима под внимание:***

Cyclosporine, tacrolimus: силна имunosупресия с риск от лимфна пролиферация.

Взаимодействия специфични за винка алкалоидите

- ***Противопоказана съпътстваща терапия***

Itracozazole: повишена невротоксичност на винка алкалоидите в резултат на пониженият им чернодробен метаболизъм.

- ***Съпътстваща терапия, която да се взима под внимание:***

Mitomycin C: повишен риск от белодробна токсичност.

Взаимодействия специфични за vinorelbine

- Комбинацията на NAVELBINE® и лекарства с известна костномозъчна токсичност е възможно да утежнят миелосупресивните нежелани реакции.

- Тъй като CYP 3A4 е основно включен в метаболизма на NAVELBINE®, комбинацията с индуктори или инхибитори на този изоензим може да промени фармакокинетиката на NAVELBINE®.

- Комбинацията NAVELBINE® и Cisplatin не оказва влияние върху фармакокинетичните параметри. Обаче, случаите на гранулоцитопения свързани със съвместното приложение на NAVELBINE® и Cisplatin са по-чести, отколкото при самостоятелно приложение на NAVELBINE®.

4.6 Бременност и кърмене



Бременност

NAVELBINE® е възможно да увреди генетичния материал, а при изследвания върху животни показва тератогенност и ембриолеталитет (Вижте т. 5.3 “Предклинични данни за безопасност”). NAVELBINE® не се препоръчва да се използва при бременност. В случаите, когато приложението на NAVELBINE® е жизненоважно, при терапията на бременната пациентка трябва да бъде отчетен риска от увреждане на детето. Ако така или иначе е налице бременност по време на лечението с NAVELBINE®, трябва да бъде свикан генетичен съвет, който да вземе решение за последващи действия.

Жени в детеродна възраст

Жените в детеродна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Кърмене

Ако се налага лечение с NAVELBINE® по време на кърмене, кърменето трябва да бъде прекъснато.

Фертилност

Мъже лекувани с NAVELBINE® се препоръчва да не стават бащи по време и до 3 месеца след лечението.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Няма вероятност NAVELBINE® да засегне способността на пациентите да шофират или да работят с машини. Въпреки това, те трябва да бъдат предупредени, че тяхната способност да шофират или да работят с машини може да бъде повлияна.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-голямата част от изолираните случаи на нежелани лекарствени реакции са посочени по-долу, като са групирани по засегнати органи и системи и по честота.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции съгласно MedDRA и системно органната класификация се определя като: *много чести* (> 1/10), *чести* (> 1/100, < 1/10), *не чести* (> 1/1,000, < 1/100), *редки* (> 1/10,000, < 1/1,000), *много редки* (< 1/10,000)

Инфекции и септични състояния

Чести:

- ◆ леки до умерено тежки инфекции причинени от бактерии, вируси и гъби с различна локализация (респираторен, уринарен, гастроинтестинален тракт...). Обикновено са обратими при прилагане на подходящо лечение.

Не чести:

- ◆ Тежък сепсис с други висцерални увреждания
- ◆ Септицемия

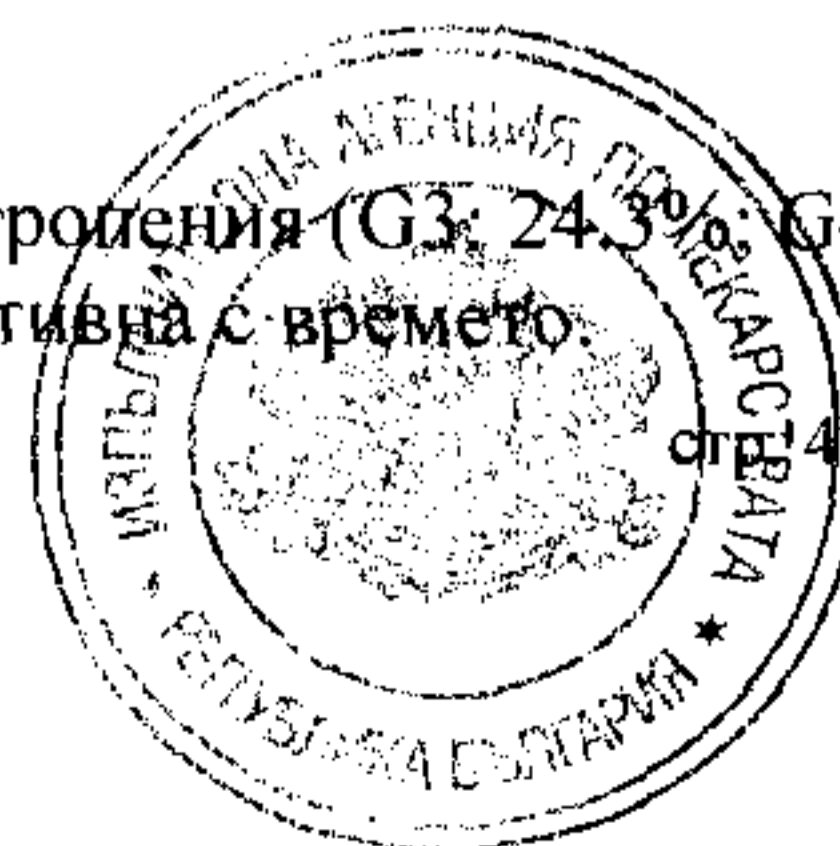
Много редки:

- ◆ Усложнена септицемия понякога и с фатален край

Нарушения в кръвоносната и лимфната система

Много чести :

- ◆ Костно мозъчна супресия резултираща главно в неутропения (G3: 24.3%; G4: 27.8%) обратима в рамките на 5 до 7 дни и некумулятивна с времето.



Чести :

- ◆ Анемия (G3-4 : 7.4%) и тромбоцитопения (G3-4: 2.5%) могат да се появят, но рядко са тежки.

Нарушения в имунната система

Редки:

- ◆ докладвани са системни алергични реакции като анафилаксия, анафилактичен шок или анафилактоиден тип реакция

Нарушения в ендокринната система

Много редки:

- ◆ докладвана е Несъответстваща антидиуретична хормонална секреция (Inappropriate antidiuretic hormone secretion - SIADH)

Метаболитни и хранителни нарушения

Редки:

- ◆ Докладван е случай на тежка hyponatraemia

Нарушения в нервната система

Чести:

- ◆ Неврологични разстройства (G 3-4: 2.7%) включващи загуба на дълбоките сухожилни рефлексии
- ◆ Докладвани са случаи на слабост в долните крайници след продължително лечение.

Не чести:

- ◆ Развитието на остри парестезии със симптоми на сетивни и двигателни нарушения не е често.

Тези ефекти обикновено са обратими

Нарушения на сърдечната дейност

Редки:

- ◆ Ишемична болест на сърцето (ангина пекторис, инфаркт на миокарда)

Много редки:

- ◆ Тахикардия, палпитация и нарушен сърдечен ритъм.

Съдови нарушения

Не чести:

- ◆ хипотония, хипертония, зачервяване и периферно охлаждане

Редки:

- ◆ тежка хипотония, колапс

Респираторна система, торакални и медиастинални нарушения

Не чести:

- ◆ NAVELBINE® може да предизвика диспнеа и бронхоспазъм така, както и другите винка - алкалоиди. Тези реакции могат да се появят от няколко минути до няколко часа след приложението.

Редки:



- ◆ Докладвани са редки случаи на интерстициална пневмопатия, по-специално при пациенти лекувани с NAVELBINE® в комбинация с mitomycin.

Гастроинтестинални нарушения

Много често:

- ◆ Стоматит (G1-4: 15% с NAVELBINE® като самостоятелна терапия)
- ◆ Гадене и повръщане (G 1-2: 30.4% и G 3-4: 2.2%) . Антиеметично лечение може да редуцира тяхната поява.

Често:

- ◆ Констипацията е най-честият симптом (G 3-4: 2.7%) като рядко прогресира до паралитичен илеус при лечение с NAVELBINE® като монотерапия (G3-4: 4.1%) и в комбинация на NAVELBINE® с други химиотерапевтични агенти.
- ◆ Слаба до умерена диария.

Редки:

- ◆ Паралитичен илеус - лечението може да бъде подновено след възстановяване на нормалния чревен мотилитет.
- ◆ Докладвани са случаи на панкреатит

Чернодробни и жлъчни нарушения

Много често:

- ◆ Докладвани са преходни повишения на функционалните чернодробни проби (G 1-2) без клинична проява (SGOT в 27.6% и SGPT в 29.3%).

Кожни и подкожно тъканни нарушения

Често:

- ◆ лека алоpecia (G3-4: 4.1% с NAVELBINE® като монотерапия).

Редки:

- ◆ докладвани са случаи на генерализирани кожни реакции при употреба на NAVELBINE®.

Мускулно скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан

Често:

- ◆ Артралгия включваща болка в челюстта и миалгия

Общи нарушения и нарушения свързани с администриране на NAVELBINE®

Често:

- ◆ умора, треска, болка в различни области в това число гръдна болка и болка в областта на тумора.
- ◆ Реакции в мястото на инжектиране може да включва еритема, изгаряща болка, обезцветяване на вените и локални флебити (G 3-4: 3.7% с NAVELBINE® като монотерапия).

Редки:

- ◆ Наблюдавани са локални некрози. Внимателното позициониране на иглата или катетера и болусната инжекция последвано от обилно промиване на вената може да ограничи тези ефекти.



4.9 Предозиране

Докладвани са редки случаи на предозиране при хора. То може да предизвика хипоплазия на костния мозък, придружена от инфекция, треска и паралитичен илеус.

Мерките, целящи укрепване на общото състояние заедно с кръвопреливане и широкоспектърна антибиотична терапия биха могли да бъдат назначени по преценка на лекаря.

Няма известен антидот срещу предозиране с NAVELBINE®

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група

АТС код: L01C A04 (Винка - алкалоиди и аналози)

5.1 Фармакодинамични свойства

NAVELBINE® е цитостатичен противотуморен (antineoplastic) препарат от групата на винка - алкалоидите, но за разлика от другите винка – алкалоиди катарантинната част на винорелбин е структурно променена.

На молекулярно ниво той действа върху динамичното равновесие на тубулина в микротубулния апарат на клетката. NAVELBINE® инхибира полимеризацията на тубулина, като действа избирателно върху миотичните микротубули и засяга аксоналните микротубули само във висока концентрация. Предизвиканата спирализация на тубулина е по-слаба в сравнение с тази, причинена от винкристин.

NAVELBINE® блокира митозата във фаза G2-M, предизвиквайки клетъчна смърт в интерфазата или при следващата митоза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри на винорелбин са оценявани в кръв.

Разпределение

Постоянният (стеди-стейт) обем на разпределение е голям, средно 21.2 l.kg^{-1} (диапазон: $7.5\text{-}39.7 \text{ l.kg}^{-1}$), което показва високо тъканно ръзпределение.

Свързването с плазмените протеини е слабо (13.5%). Обаче, vinorelbine се свързва силно с кръвните клетки и по специално с тромбоцитите (78%).

При белодробна биопсия се установи висока концентрация на vinorelbine в белия дроб, която е до 300 пъти по-голяма, отколкото в серума. Vinorelbine не се открива в централната нервна система.

Метаболизъм

Vinorelbine се метаболизира главно от Цитохром P450 3A4. Всички метаболити са идентифицирани и никой не е активен с изключение на 4-O-deacetyl vinorelbine, който е основния метаболит в кръвта. Сулфонови и глюкуронови конюгати не се откриват.

Елиминиране

Терминалното време на полуживот на vinorelbine е около 40 часа. Кръвният клирънс е висок и достига средно $0.72 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ (диапазон: $0.32 - 1.26 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$).

Елиминирането на vinorelbine е слабо (< 20% от приложената интравенозна доза) и се състои главно от изходно съединение. Жлъчната екскреция е преобладаващия елиминационен път за двата метаболита и непроменения vinorelbine, който е главното възстановено съединение.



Специални групи пациенти

Бъбречни и чернодробни нарушения

Ефектите от бъбречна дисфункция върху диспозицията на vinorelbine не са оценени. Въпреки това, поради слабата бъбречна елиминация, намаляване на дозата в случай на намалена бъбречна функция не се препоръчва.

Докладвано беше проучване за влиянието на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на vinorelbine. Това проучване беше извършено върху пациенти с чернодробни метастази причинени от рак на гърдата и завърши със заключението, че промяна в клирънса на vinorelbine се наблюдава само когато черния дроб е засегнат повече от 75 %.

Върху раково болни пациенти с нарушена чернодробна функция беше проведено проучване във фаза I относно фармакокинетиката при адаптиране на дозата: 6 пациенти с умерена дисфункция (Билирубин ≤ 2 x UNL и трансаминази ≤ 5 x UNL) са лекувани с до 25 mg/m² и 8 пациенти с тежка дисфункция (Билирубин > 2 x UNL и/или трансаминази > 5 x UNL) лекувани с до 20 mg/m². Тоталният клирънс при тези две групи пациенти се оказва подобен на този при пациенти с нормална чернодробна функция. По тази причина фармакокинетиката на vinorelbine не е променена при пациенти със средни или тежки чернодробни нарушения. Въпреки това в консервативния подход се предлага дозата да бъде редуцирана с 33% и хематологичните параметри да бъдат стриктно следени при пациенти със средни или тежки чернодробни нарушения, тъй като максималната доза, която беше давана на тези две групи пациенти беше 20 mg/m².

Изследване с NSCLC на орален vinorelbine върху възрастни пациенти (≥ 70 years) показва, че няма влияние на възрастта върху фармакокинетиката на vinorelbine. Ето защо не се препоръчва намаляване на дозата.

PK-PD връзка

Наблюдавана е пряка връзка между кръвната експонация на vinorelbine и ниските стойности на левкоцити или PMNs.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Vinorelbine индуцира хромозомни нарушения, но не притежава мутагенни свойства съгласно теста на Ames.

Счита се, че NAVELBINE[®] води до мутагенни ефекти (анеуплоидия и полиплоидия) при мъже.

В репродуктивни изследвания при животни NAVELBINE[®] показва тератогенни и ембрио-фето-летални ефекти.

При кучета максималната поносима доза не води до хемодинамични нарушения. Намерени бяха само някои малки и незначителни реполяризационни нарушения, характерни и за другите винка-алкалоиди. След многократно приложени дози vinorelbine в рамките на 39 седмици не беше наблюдаван ефект върху кардиоваскуларната система.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Вода за инжекции q.s. до 1 ml или до 5 ml.



6.2 Физико – химични несъвместимости

Преди прилагане NAVELBINE® трябва да бъде разтворен във физиологичен разтвор или 5% -ен разтвор на декстроза.

NAVELBINE® не трябва да се разтваря в алкални разтвори (риск от преципитация).

Лекарственият продукт NAVELBINE® не трябва да се смесва с други лекарства с изключение на тези посочени в т. 6.6.

Няма несъвместимости между NAVELBINE® и състава на контейнера (неутрален стъклен флакон, PVC или EVA гъвкави пластични сакове).

6.3 Срок на годност

3 години

Продуктът представлява бистър безцветен до бледожълт разтвор. Тези малки промени в цвета не оказват влияние върху качеството на продукта.

От физико – химична гледна точка, след разтваряне на NAVELBINE® във физиологичен разтвор или 5% -ен разтвор на декстроза в неутрален стъклен флакон, PVC или EVA гъвкав пластичен сак, разтворът остава стабилен при стайна температура ($+20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$) или в хладилник ($+2^{\circ}\text{C} + 8^{\circ}\text{C}$) защитен от светлина в рамките на 8 дни.

От микробиологична гледна точка продукта се препоръчва да се използва веднага. В случай, че не се използва веднага, условията на съхранение преди и по време на употреба са отговорност на използващия продукта и нормално не превишават 24 часа при температура от $+2^{\circ}\text{C}$ до $+8^{\circ}\text{C}$, освен ако приготвянето не се извършва при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

NAVELBINE® трябва да се съхранява в хладилник ($+2^{\circ}\text{C}$ до $+8^{\circ}\text{C}$) и да бъде защитен от светлина. Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Първичната опаковка представлява тип I безцветен стъклен флакон от съответния обем запечатан с бутилова или хлоробутилова тапа и сгънатата около нея алуминиева капачка.

Флакони от 1 ml или 5 ml

10 стъклени флакони от 50 mg/5 ml в опаковка

10 стъклени флакони от 10 mg/ml в опаковка.

6.6 Препоръки при употреба

Приготвянето и приложението на NAVELBINE® трябва да се извършват от подготвен персонал. Желателна е защита на очите и да бъдат поставени стерилни ръкавици за еднократна употреба, маска на лицето и престилка. При евентуално изливане или изтичане на разтвора следва последния да бъде избърсан.

Стриктно да се избягва всякакъв контакт на продукта с очите. Ако това се случи, очите да бъдат незабавно промити обилно с физиологичен разтвор.

След приключване на манипулацията по прилагане на NAVELBINE® всяка открита повърхност на тялото трябва да бъде щателно почистена, а ръцете и лицето измити.

Препоръчва се NAVELBINE® да бъде инфузиран в продължение на 6 – 10 минути след разреждането му в 20-50 ml физиологичен разтвор или 5%-ен разтвор на декстроза. След



приложението вената следва да бъде внимателно промита, чрез струйно инфузиране на най-малко 250 ml изотоничен разтвор.

При изтичане на медикамента в околните тъкани, за да се намали риска от флебит, би могло да бъде приложен глюкокортикоид интравенозно. NAVELBINE® трябва да се прилага стриктно интравенозно. Преди да се започне инфузия е изключително важно иглата да е поставена правилно във вената. Ако лекарството попадне в околните тъкани по време на манипулацията, то може да предизвика сериозни локални реакции. В такъв случай приложението трябва да бъде прекратено, вената обилно промита с физиологичен разтвор, а останалата доза инфузирана в друга вена.

Всички инфузионни сетове и спринцовки след употреба е нужно да бъдат изгорени.

Неизползваният или остатъчен продукт трябва да бъде съхраняван съобразно съответните изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
45, place Abel Gance
92100 BOULOGNE Cedex
France

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЪБЪЛГАРИЯ

№ 20020969 / 29.Ноември.2002

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

NL 15842 dated 11.04.1989 in France – 10 mg/ml vials

NL 15845 dated 11.04.1989 in France – 50 mg/5 ml

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Май, 2007

