

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА
ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

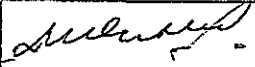
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NAVELBINE

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
NAVELBINE
НАВЕЛБИН

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНООПАЗАНАТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-6458/29.11.04

628/05.11.2002 

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество	Формулировка	
	10 mg / 1ml	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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

- недребноклетъчен белодробен карцином
- метастазирал рак на гърдата
- хормонорефрактен карцином на простатата
- Ходжкинов и неходжкинови лимфоми

4.2. Дозировка и начин на приложение

Стриктно интравенозно приложение след съответно разреждане.

Използването на интратекалния път на приложение е противопоказано.

Препоръки за употреба и извършване на манипулациите: вижте точка 6.6.

Препоръчва се Navelbine да бъде инфузиран в продължение на 6 до 10 минути след разреждане в 20-50 ml физиологичен разтвор или 5% декстрозен разтвор.

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 от телесната повърхност един път седмично.

При полихимиотерапия обичайната доза (25 - 30 mg/m²) обикновено се запазва, докато честотата на приложението се намалява, например през първия и петия ден на всеки 3 седмици или на първия и осмия ден на всеки 3 седмици според лечебния протокол.

Клиничният опит не показва значителни различия между отговорите на



възрастните и по-младите пациенти, но по-високата чувствителност на някои възрастни индивиди не може да бъде изключена.
Безопасността и ефективността при деца не са установени.

4.3. Противопоказания

- Данни за свръхчувствителност към винорелбин или други винка-алкалоиди.
- Брой на неутрофилите под $1000 / \text{mm}^3$ или тежка инфекция, дължаща се на неутропения.
- Тежка чернодробна недостатъчност, несвързана с туморния процес.
- Бременност.
- Кърмене.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

Тъй като подтискането на хемопоетичната система е основният риск свързан с Navelbine, необходимо е да се осигури стриктно наблюдение на хематологичните показатели по време на лечението (изследване нивото на хемоглобина и броя на левкоцитите, неутрофилите и тромбоцитите в деня на всяка нова апликация).

Главният дозоограничаващ нежелан ефект е неутропенията. Този ефект е некумулятивен, като развитието му е между седмия и четиринадесетия ден след апликацията и е бързо обратим за период от 5 до 7 дни. Ако броят на неутрофилите е между 1500 и $2000 / \text{mm}^3$ и/или този на тромбоцитите между 75000 и $100000 / \text{mm}^3$, тогава вливането следва да се отложи до възстановяването им. Отлагането на апликациите с 1 седмица се очаква при 35% от лечебните курсове.

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

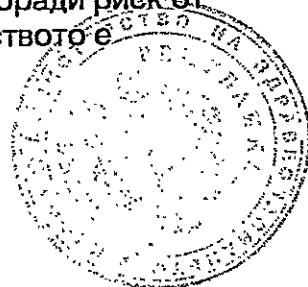
Специално внимание да се обърне при изписването на препарата при пациенти с анамнеза за исхемична болест на сърцето.

Няма на разположение проспективно проучване, свързващо нарушение на метаболизма на лекарството и неговите фармакодинамични ефекти при пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция, за да се определят критерии за намаляване на дозата Navelbine. Въпреки това, в случай на значително чернодробно увреждане, дозата на Navelbine следва да бъде редуцирана. При пациенти с масивни чернодробни метастази (напр. > 75% от чернодробния обем заменен с тумор) емпирично се препоръчва дозата да бъде намалена с $1/3$, а хематологичните параметри стриктно проследени.

Navelbine следва да не се прилага заедно с лъчетерапия, обхващаща и черния дроб.

Тъй като бъбречната екскреция на Navelbine е ниска, няма фармакокинетично основание дозата на Navelbine да се намали при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Всеки контакт с очите трябва да бъде стриктно избягван: поради риск от тежко възпаление и даже корнеална улцерация, ако лекарството е



впръскано в тях под налягане. При такъв контакт очите трябва незабавно да се измият с физиологичен разтвор.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Комбинацията Navelbine - cisplatin не показва взаимодействие във фармакокинетични параметри. Въпреки това, появата на гранулоцитопения свързана с Navelbine в комбинация с cisplatin е по-голяма от тази при Navelbine като самостоятелен агент. Базирайки се върху ограничената налична информация е допустимо взаимодействие с лекарствата, които се метаболизират чрез цитохром CYP 3A4.

4.6 Бременност и кърмене

При проучванията върху размножаването при животни Navelbine бе ембрио- и фето-летален и/или тератогенен.

Следователно, Navelbine следва да не се използва при бременност.

В случай, че бременността настъпи по време на лечението с Navelbine, е необходима консултация със специалист по генетика.

Не е известно, дали винорелбин се отделя в майчната кърма. Следователно, кърменето трябва да бъде спряно преди да се започне лечение с Navelbine.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е вероятно 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 засегната.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Хемопоетична система

-Лимитираща терапията токсичност е гранулоцитопенията (G3: 24,3%; G4: 27,8%), която търпи обратно развитие за 5 до 7 дни и е некумулативна през времето; гранулоцитопенията настъпва обикновено между седмия и четиринадесетия ден след приложението.

Анемия (G3-4: 7,4%) и тромбоцитопения (G3-4: 2,5%) могат да се появят, но рядко са тежки.

Периферна нервна система

Неврологичните разстройства се ограничават обикновено до изчезване на дълбоките сухожилни рефлексии (G3-4: 2,7%). Развитието на остри парестезии със симптоми на сетивни и двигателни нарушения не е често. Докладвани са случаи на слабост в долните крайници след продължително лечение. Тези ефекти обикновено са обратими.

Гастроинтестинална система

Гадене и повръщане могат да се появят; честотата на тежки прояви е ниска (G3-4: 2,2%). Антиеметично лечение може да ги ограничи.

Констипацията е най-честият симптом (G3-4: 2,7%) като много рядко прогресира до паралитичен илеус. Лечението може да бъде подновено след възстановяване на нормална чревна моторика.



Могат да се появят стоматити и диария, обикновено слаби до умерени.

Черен дроб

Докладвани са преходни повишения на функционалните чернодробни проби без клинична изява.

Кожа

Алоpecia, по принцип слаба, може да бъде наблюдавана. Рядко Navelbine може да предизвика генерализирани кожни реакции.

Дихателна система

Navelbine може да предизвика диспнея и бронхоспазъм така, както и другите винка-алкалоиди. Докладвани са редки случаи на интерстициална пневмопатия, по-специално при пациенти лекувани с Navelbine в комбинация с митомицин.

Сърдечно-съдова система

Има редки наблюдения за ангина пекторис и миокарден инфаркт.

Локална реакция

Както и други винка-алкалоиди, Navelbine, може да предизвика образуване на кожни

3+-мехури. Реакцията на инжекционното място може да включва еритема, пареща болка, оцветяване на вените и локален флебит; наблюдавани са редки случаи на локална некроза.

Внимателно наместване на инжекционната игла или на катетера във венозния съд и болус инжекция, последвана от обилно измиване на вената, може да ограничи тези ефекти.

Други нежелани реакции

Умора, температура, артралгия включително и в челюстите, миалгия, болка в гърдите и болка в областта на тумора са докладвани при пациенти, лекувани с Navelbine.

4.9 Предозиране

Съобщени са случаи на инцидентно остро предозиране при хора: То може да предизвика хипоплазия на костния мозък, придружена с инфекция и парализичен илеус. Мерките, целящи укрепване на общото състояние с кръвопреливане и антибиотична терапия, биха могли да бъдат назначени по преценка на лекаря. Няма известен антидот срещу предозирането на Navelbine.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

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

Механизъм на действие

Navelbine е цитостатичен противотуморен (antineoplastичен) препарат от групата на винка-алкалоидите, но за разлика от другите винка-алкалоиди, катарантинната част на винорелбин е структурно променена. На молекулно ниво той действа върху динамичното равновесие на тубулина в микротубулния апарат на клетката. Navelbine инхибира полимеризацията на тубулина, като действа избирателно върху митотичните микротубули и



засяга аксоналните микротубули само във висока концентрация. Предизвиканата спирализация на тубулина е по-слаба в сравнение с тази, причинена от винкристина.

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

5.2. Фармакокинетични свойства

След интравенозно болусно или инфузионно приложение Navelbine се елиминира в три фази с бързо спадане на плазмените или кръвни нива в първия час. Следва фаза на бавно елиминиране с дълго терминално време на полуразпад, достигащ средно 40-50 часа. Това време на полуразпад поставя винорелбин между тези, наблюдавани при виндезин и винбластин (20-25 часа) и винкристин, с полуразпад 85 часа.

Фармакокинетиката бе наскоро проучена при пациенти, които получаваха винорелбин в дози от 25 mg/m², приложен интравенозно, чрез постоянна инфузия в разстояние на 15-20 минути.

Терминалното време на полуразпад достига средно 38 часа (18,2 -62,3 часа).

Кръвният клирънс беше висок, достигаше средно 0,72 l/hr/kg (0,32-1,26 l/hr/kg), докато постоянният обем на разпределение беше голям, достигаш средно 21,2 l/kg (7,5-39,7 l/kg), и показва обширно тъканно разпределение. Фармакокинетичните параметри, измерени в това проучване, бяха сходни с тези, докладвани преди в литературата.

Винорелбин е един от най-мастноразтворимите винка-алкалоиди, поради което търпи бърза резорбция и обширно разпределение в клетките.

Измерванията в белодробната тъкан на хора показаха, че концентрацията на винорелбин е до 300 пъти по-голяма в нея, отколкото в серума. Високи концентрации на винорелбин бяха установени в черния дроб и в бъбреците, но не и в мазнините или в централната нервна система. В кръвта на болни от рак, винорелбин бе намерен в голяма степен свързан с тромбоцити (75%), лимфоцити (5%), алфа1-глокопротеинова киселина (5%), албумин (1%), и липопротеини (7%), с несвързана фракция (f_u) от 1,7%.

Плазменият клирънс на винорелбин приближава чернодробния кръвен дебит, което предполага високо чернодробно насищане. При хора винорелбин търпи значителен чернодробен метаболизъм; един метаболит на винорелбин бе намерен в човешката кръв, плазма и урина: деацетилвинорелбин. Бъбречната екскреция на непроменен винорелбин е относително слаба и е около 11-21%. Голямото количество радиоактивно маркиран винорелбин, намерено в изпражненията след венозна апликация при човека (34-58%) довежда до мисълта за екскрецията на винорелбин и метаболитите му чрез жлъчката.

Ефектите на нарушена бъбръчна функция върху винорелбин не са проучени, въпреки това намаляването на дозата при наличие на бъбречна недостатъчност не е показано при винорелбин и при други винка-алкалоиди. Едно проучване съобщи за влиянието на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на винорелбин. Това проучване бе извършено върху пациенти с чернодробни метастази от рак на гърдата, и



завърши със заключението, че промяна в клирънса на винорелбин се наблюдава само когато черният дроб е засегнат повече от 75%. Макар че това би намекнало, че нуждата от намаляване на дозата може да е налице само в напреднало заболяване, препоръчва се дозата да бъде коригирана при пациенти с лека, умерена и тежка чернодробна дисфункция, поради видимо голямото значение на черния дроб за клирънса на винорелбин.

Фармакокинетичната линейност на винорелбин, приложен интравенозно в дози 20-40 mg/m², скоро бе оценена в едно проучване за фаза I. Стойностите на средния кръвен AUC и C_{max} бяха 890 +/- 183ng*hr/ml и 647 +/- 326ng/ml, съответно, при доза 20 mg/m² и 2111,1 +/- 579,4 ng*hr/ml и 1459,3 +/- 229,1 ng/ml при доза 40 mg/m².

Пряка връзка между кръвната експонация (измерена чрез AUClast) и степента на хематологична токсичност (левкопения и неутропения) бяха наблюдавани в две проучвания. Обратно на това, не бе намерена корелация между тежестта на хемотоксичност и пиковата концентрация на винорелбин.

5.3. Предклинични данни за безопасност

- *Мутагенен и канцерогенен потенциал*

Взаимодействието на винорелбин с делителното вретено по време на митозата може да причини неправилно разпределение на хромозомите. При проучвания извършени при животни, винорелбин индуцира анаплоидизъм и полиплоидизъм. Тогава може да се допусне, че винорелбин може да има ефект при човека.

Проучванията за канцерогенност бяха водени по специален протокол; винорелбин беше даден само веднъж на две седмици с цел да се избегнат токсичните ефекти на преларата. Резултатите от това изследване бяха отрицателни.

- *Токсичност върху размножаването*

При изследванията за размножаване при животни, винорелбин бе ембрио-, фето-летален и/или тератогенен. NOEL при мишка бе 0,26 mg/kg приложено през три дни.

След перипостнатално приложение на 1,0 mg/kg винорелбин през три дни при мишки, забави надаването на телесно тегло от раждането до седмата седмица на живот.

- *Фармакологична безопасност*

При кучета получаващи максимална поносима доза не бяха доказани хемодинамични нарушения, бяха намерени само няколко минорни, незначителни, не сигнификантни нарушения в реполяризацията, подобни на тези при други изпитвани винка-алкалоиди.

Не бе наблюдаван ефект върху сърдечно-съдовата система при примати, получаващи повторни дози винорелбин в продължение на 39 седмици.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Вода за инжекция до 1 ml или до 5 ml.



6.2. Физико-химични несъвместимости

Преди венозната апликация, разтворът на Navelbine следва да бъде разреден във физиологичен разтвор или 5% декстроза.

Navelbine не трябва да бъде разреждан в алкални разтвори (риск от утаяване).

В случай на полихимиотерапия Navelbine не трябва да бъде смесван с други препарати.

Няма несъвместимост съдържание/контейнер между Navelbine и неутрална стъклена банка, ПВЦ торбичка, винил ацетат торбичка или инфузионен набор с ПВЦ тръбички.

Navelbine не се абсорбира или влияе от ПВЦ материал или от чисто неутрално стъкло.

6.3. Срок на годност

Продуктът е годен 3 години

Navelbine представлява чист, безцветен до бледожълт разтвор. Тези малки различия в цвета не засягат качеството на продукта.

След разреждане на Navelbine във физиологичен разтвор или 5% декстрозен разтвор в неутрална стъклена банка, ПВЦ или винил ацетат торбички, бе доказана химична и физична стабилност, в разстояние на 8 дни при стайна температура ($+20 \pm 5^\circ \text{C}$) или в хладилник ($+2^\circ \text{C} + 8^\circ \text{C}$), защитен от светлина.

От микробиологична гледна точка, приготвеният инфузионен разтвор трябва да бъде употребен веднага (не по-късно от 24 часа).

6.4. Специални условия на съхранение

Navelbine следва да се съхранява в хладилник ($+2^\circ \text{C}$ до $+8^\circ \text{C}$) предпазван от светлина.

6.5. Данни за опаковката

Лекарството се разпространява в стъклени флакони (тип I) от определен обем затворени с бутилова или хлорбутилова тапа. Тапата е покрита със сгънат около нея алуминиев капак снабден с полипропиленово уплътнение.

Флакони от 1 и 5 ml.

10 стъклени флакона от 50mg/5 ml в опаковка

10 стъклени флакона от 10mg/1ml в опаковка

6.6. Препоръки при употреба

Указания за 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 последният да бъде избърсан.

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

След преклещване на манипулацията всяка открита повърхност от 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 или 5% декстрозен разтвор. След приложението вената следва да бъде грижливо 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, незабавно, да бъде приложен гликокортикоиден препарат интравенозно.

Navelbine трябва да се прилага стриктно венозно: преди началото на инфузията на Navelbine, от изключителна важност е уверението, че иглата е поставена правилно във вената. Ако лекарството попадне в околните тъкани по време на манипулацията, то може да предизвика тежки местни реакции. В такъв случай апликацията следва да бъде прекратена, вената обилно промита с физиологичен разтвор, а останалата доза инфузирана в друга вена.

Указания за употребени материали: С изключение на иглите, всички предмети за еднократна употреба и средства за почистване следва да бъдат изгорени.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
45, Place Abel Gance
92654 BOULOGNE, FRANCE

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН N В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ.

Регистриран за внос и употреба с протокол N 517 от 04.05.1993

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NL 15842 от 11 април 1989 във Франция за флакони от 10 mg/1ml
NL 15845 от 11 април 1989 във Франция за флакони от 50 mg/5ml

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

1999

