

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20060702
Разрешение №	72887
BG/MA/MP -	11-09-2026
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Винорелбин Ебеве 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Vinorelbine Ebewe 10 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 13,85 mg винорелбинов тартарат, еквивалентен на 10 mg винорелбин.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.
Бистър, безцветен до бледожълт разтвор (pH 3-4).
Осмоларитет 32-38 mOsm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Винорелбин Ебеве е показан при възрастни за лечение на:

- Авансирал недребноклетъчен белодробен карцином като монотерапия или в комбинация с друга химиотерапия;
- Като адювантна терапия на недребноклетъчен белодробен карцином в комбинация с химиотерапия на основата на платина
- напреднал рак на гърдата като монотерапия или в комбинация с други активни субстанции.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Винорелбин Ебеве трябва да се прилага само под наблюдението на специалист със значителен опит в лечението с цитостатици.

Начин на приложение:

Възрастни

- При монотерапия обичайната доза е 25-30 mg/m² телесна повърхност (body surface area (BSA)), прилагани един път седмично.

При комбинирана терапия с други цитостатици, обичайната доза (25-30 mg/m² BSA) се запазва, но се намалява честотата на приложенията, напр. на ден 1-ви и 5-ти на всеки 3 седмици или на ден 1-ви и 8-ми на всеки 3 седмици, според терапевтичния протокол.

Максималната поносима доза за еднократно приложение е 35,4 mg/m² телесна повърхност.

Промяна в дозировката

Лечението трябва да се провежда при стриктно хематологично мониториране. Може да е необходимо коригиране на дозата свързано с токсичността (вж. точка 4.4).



Продължителност на лечението

Продължителността на лечението се определя от лекуващия лекар и зависи от състоянието на пациента, както и избрания терапевтичен режим.

Приложение в старческа възраст

Клиничните проучвания не са показали съществени различия сред пациентите в старческа възраст по отношение на отговора към терапията: все пак, не може да бъде изключена възможност от повишена чувствителност при някои от тези пациенти. Не са известни промени във фармакокинетиката на винорелбин, свързани с възрастта (вж. точка 5.2).

Приложение при пациенти с чернодробна недостатъчност

Фармакокинетиката на винорелбин не се променя при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. Въпреки това, при пациентите с тежко нарушена чернодробна функция се препоръчва редуциране на дозата до 20 mg/m² BSA и прецизно мониториране на хематологичните параметри (вж. точка 4.4 и 5.2).

Приложение при пациенти с бъбречна недостатъчност

Тъй като винорелбин се излъчва в много малки количества през бъбреците, няма фармакокинетично основание дозата винорелбин да се намали при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на винорелбин при деца не са установени.

Наличните данни са описани в точка 5.1, но не могат да се дадат никакви препоръки за приложение.

Начин на приложение

Само за интравенозно приложение, след съответното разреждане.

Инtrateкалното приложение на Винорелбин Ебеве може да бъде фатално.

За повече подробности относно приложението и изхвърлянето след употреба, вижте точка 6.6.

Винорелбин Ебеве може да се прилага чрез бавен болус (6-10 минути) след разреждане в 20-50 ml физиологичен разтвор на натриев хлорид или в разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%), или като кратка инфузия (20-30 минути) след разреждане със 125 ml физиологичен разтвор на натриев хлорид или 50 mg/ml (5%) разтвор на глюкоза. Приложението трябва винаги да бъде последвано от обилно промиване на венозния път с най-малко 250 ml физиологичен разтвор на натриев хлорид.

4.3 Противопоказания

Винорелбин Ебеве не трябва да се използва:

- в случай на свръхчувствителност към винорелбин, други винка алкалоиди или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- при жени в детородна възраст, които не прилагат надеждни мерки за контрацепция (вж. точка 4.4 и 4.6)
- по време на кърмене (вж. точка 4.6)
- при тежки инфекции (остри или в рамките на последните 14 дни)
- в случай на неутропения (<1 500/mm³) или тромбоцитопения (100 000/mm³).
- в комбинация с ваксина против жълта треска (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Предупреждения

Само за интравенозно приложение.

Тъй като потискането на костния мозък е основният риск при прилагане на Винорелбин Ебеве, необходимо е да се осигури стриктно наблюдение на хематологичните показатели по време на лечението (изследване на нивото на хемоглобин и броя на левкоцитите, неутрофилите и тромбоцитите преди всяко ново приложение).

Дозолимитиращия токсичен ефект обикновено е неутропения. Този ефект е некумулативен, но е най-изявен между 7-ия и 14-ия ден след приложението и отшумява бързо в рамките на 5-7 дни. Ако броят на неутрофилните гранулоцити е под $1\,500/\text{mm}^3$ и/или броят на тромбоцитите е под $100\,000/\text{mm}^3$, трябва да се изчака до възстановяване преди да започне лечението (брой на неутрофилите $>1,500/\text{mm}^3$ и брой на тромбоцитите $>100,000/\text{mm}^3$).

Пациенти с признаци или симптоми за инфекция следва незабавно да бъдат прегледани и изследвани.

Ако по време на прилагането на винорелбин се провежда лъчетерапия на зони, богати на костен мозък (таза, гръбначния стълб или на дългите кости), може да се очаква повишена миелотоксичност. Вероятно е този риск да се повиши, когато по-големи части от активния костен мозък ($\geq 25\%$) получават умерени или високи дози лъчение $\geq 40\text{Gy}$, или когато значим обем от костния мозък на таза ($\geq 45\%$) се облъчва с по-ниски дози (напр. 20Gy). Същото се отнася и за предхождащо лъчелечение (< 3 седмици) на посочените области, тъй като възстановяването на костния мозък е непълно и остава повишена чувствителността към миелосупресия, индуцирана от винорелбин.

Некроза на мястото на приложение. Този ефект може да се ограничи чрез прецизиране на поставянето на инжекционната игла и чрез обилно промиване на вената. Само понякога може да е необходимо да се използва централен венозен път.

Специални мерки за употреба

Необходимо е специално внимание към пациентите с анамнеза за исхемична болест на сърцето (вж. точка 4.8).

За да се избегне риска от бронхоспазъм и диспнея, трябва да се обмисли подходяща профилактика, особено при комбинирано лечение с митомицин С. Пациентите, които се лекуват с винорелбин се нуждаят от незабавна медицинска помощ в случай на затруднения в дишането.

Фармакокинетиката на винорелбин не се променя при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. За определяне на дозировката при тази група пациенти, вижте точка 4.2.

Тъй като бъбречната екскреция на винорелбин е ниска, няма фармакокинетично основание дозата винорелбин да се намали при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Винорелбин Ебеве не трябва да се прилага едновременно с лъчетерапия, обхващаща и черния дроб.

Употребата на този лекарствен продукт е особено противопоказана едновременно с ваксина против жълта треска. Не се препоръчва едновременната употреба с други живи атенюирани ваксини.

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на Винорелбин Ебеве с мощни инхибитори или индуктори на CYP3A4 (вж. точка 4.5). Не се препоръчва



комбинирането му с фенитоин (както и с всички други цитостатици) и с итраконазол (както и с всички останали винка-алкалоиди).

Винорелбин Ебеве не трябва да влиза в контакт с очите поради риск от силно дразнене и дори улцерация на роговицата, ако продуктът се впръска под налягане. В случай на контакт, незабавно изплакнете окото с физиологичен разтвор (0,9% натриев хлорид) и да се консултира с офталмолог.

Трябва да се провеждат неврологични изследвания (вкл. електромиография/ЕМГ, ако е необходимо) по време на продължително лечение или при пациенти с повишен риск.

В случай на проява на паралитичен илеус, лечението може да продължи след нормализиране на чревната активност.

Препоръчва се антиеметична терапия поради много честите прояви на гадене и повръщане.

Съобщава се за белодробна токсичност, включваща диспнея, тежък остър бронхоспазм, интерстициална белодробна болест (вкл. интерстициален пневмонит) и остър респираторен дистрес синдром (acute respiratory distress syndrome/ARDS), при употреба на винорелбин в интравенозна форма за приложение. Средното време за отключване на ARDS след прилагане на винорелбин е било една седмица (между 3 до 8 дни). Инфузията трябва незабавно да бъде спряна при пациенти с неясна диспнея или с данни за белодробна токсичност.

Съобщава се за интерстициална белодробна болест с по-висока честота при японската популация. Необходимо е повишено внимание специално при тези пациенти.

За информация относно бременност, кърмене и фертилитет, вижте точка 4.6.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, които могат да възникнат при всички цитотоксични лекарствени продукти:

Поради увеличения риск от тромбози при пациентите с рак, често необходима е терапията с антикоагуланти. Големите индивидуални особености в коагулационния статус по време на заболяването и възможността за взаимодействие между пероралните антикоагуланти и противораковата химиотерапия, изискват повишена честота на мониторирането на INR (International Normalised Ratio, Международно нормализирано съотношение), в случай, че пациентът се лекува с перорални антикоагуланти.

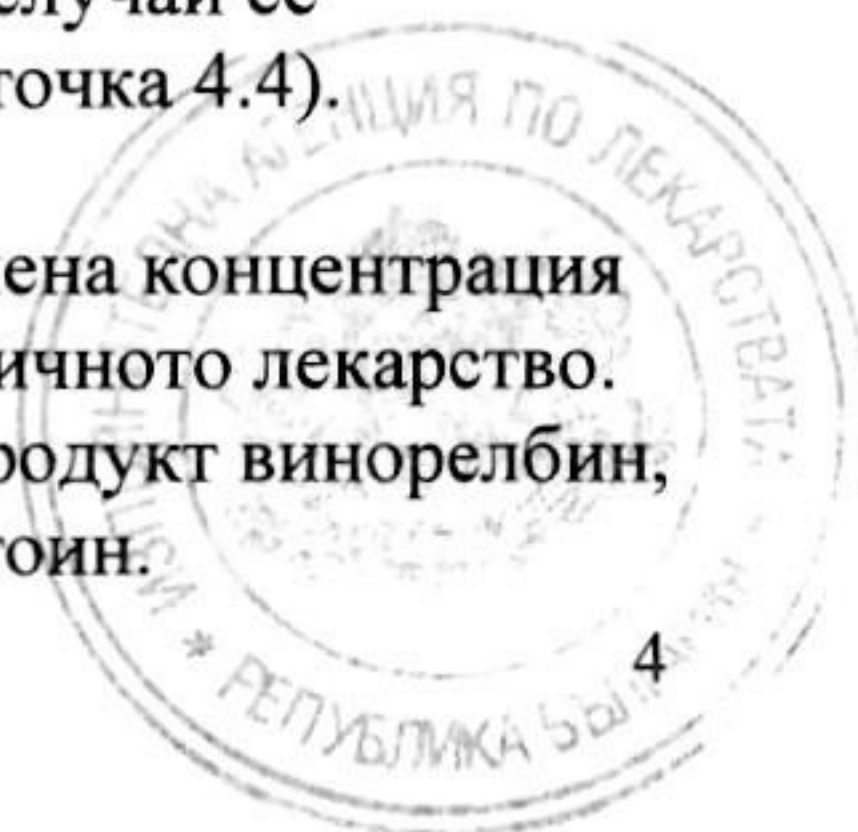
- Противопоказани комбинации:

При едновременна употреба с ваксина против жълта треска има риск от фатална, генерализирана ваксинна болест (вж. точка 4.3).

- Комбинации, които не се препоръчват:

Живи атенюирни ваксини: Едновременната употреба с живи атенюирни ваксини не се препоръчва (за ваксината против жълта треска виж противопоказани комбинации), тъй като има риск от потенциално фатална системна ваксинна болест. Рискът е по-голям при пациенти, които вече са имуносупресирани от съпътстващото им заболяване. В такива случаи се препоръчва употребата на дезактивирани ваксини (напр. полиомиелит) (вж. точка 4.4).

Фенитоин: Има риск от ново влошаване на припадъците, в резултат на намалена концентрация на фенитоин, тъй като абсорбцията на фенитоин е намалена заради цитотоксичното лекарство. Също така има риск от намалена ефикасност на цитостатичния лекарствен продукт винорелбин, в резултат на усилено метаболизиране в черния дроб, предизвикано от фенитоин.



- Комбинации, които изискват повишено внимание:

Едновременното приложение на циклоспорин и такролимус трябва да се обмисли внимателно, тъй като може да доведе до ексцесивна имуносупресия с риск от лимфопролиферация.

Взаимодействия, които могат да възникнат, характерни за винка-алкалоидите

- Комбинации, които не се препоръчват

Итраконазол: Едновременната употреба не се препоръчва, тъй като невротоксичността на винка-алкалоидите се повишава, поради по-бавният им чернодробен метаболизъм.

- Комбинации, които изискват повишено внимание:

Митомицин С: Едновременната употреба с митомицин С трябва внимателно да се обмисли, тъй като има повишен риск от бронхоспазъм и диспнея. В редки случаи е наблюдаван интерстициален пневмонит.

Винка-алкалоидите са субстрати за Р-гликопротеина. Въпреки че липсват специални проучвания, необходимо е повишено внимание при комбиниране на винорелбин с мощни модулатори на този мембранен транспортен протеин (напр. ритонавир, кларитромицин, циклоспорин, верапамил, хинидин или, освен тях, CYP3A4 индуктори).

Взаимодействия, които могат да възникнат, характерни за винорелбин

- Комбинирането на винорелбин с други лекарства, токсични към костния мозък, е много вероятно да повиши миелосупресивните нежелани реакции.
- CYP3A4 е основният ензим, участващ в метаболизма на винорелбин. Комбинирането с лекарства, които са мощни индуктори на този изоензим (напр. фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, карбамазепин, жълт кантарион), или с лекарства, които инхибират този изоензим (итраконазол, кетоконазол, HIV протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон), могат да повлияят на концентрацията на винорелбин в кръвта (виж т.4.4).
- При комбинацията винорелбин с цисплатин в продължение на няколко цикъла на лечение няма фармакокинетично взаимодействие. Съобщава се, обаче, за по-голяма честота на гранулоцитопения при пациентите, лекувани с комбинирана терапия от винорелбин и цисплатин спрямо тези, лекувани само с винорелбин.

В едно клинично изпитване от фаза I при интравенозно прилаган винорелбин в комбинация с лапатиниб, е наблюдавано повишаване на честотата на неутропения от степен 3/4. В това изпитване препоръчителната доза на интравенозната форма на винорелбин в 3-седмичен курс на лечение на ден 1 и ден 8 е била 22,5 mg/m² при комбинирането с лапатиниб в дневна доза от 1000 mg. Повишено внимание е необходимо при прилагане на тази комбинация.

Има данни, че мукозната токсичност, индуцирана от 5-флуороурацил, може да бъде засилена от винорелбин, особено когато 5-флуороурацил се използва във високи дози и като продължителна инфузия в комбинация с фолиева киселина. Комбинацията от висока доза винорелбин с митомицин С явно води до повишена пулмонална токсичност (bronхоспазъм, диспнея) в единични случаи, при които се предполага алергична генеза. Препоръчва се особено внимание когато се използват винорелбин и митомицин С заедно при пациенти с алергична предиспозиция (bronхилана астма, известни алергии).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни относно употребата на винорелбин при бременни жени. Проучвания при животни показват, че винорелбин е ембриотоксичен и тератогенен (вж. точка 5.3). Въз основа на данните от проучванията при животни и фармакологичното действие на



лекарствения продукт, съществува потенциален риск от възникване на ембрионални и фетални патологични изменения.

Поради това Винорелбин Ебеве не трябва да се използва по време на бременност, освен ако, според индивидуалната оценка, ползата надвишава потенциалния риск.

В случай, че бременността настъпи по време на лечение с винорелбин, пациентката трябва да бъде информирана относно рисковете за нероденото дете и внимателно да бъде проследявана. Да се обмисли също възможността за генетична консултация.

Контрацепция за мъже и жени:

Поради генотоксичния потенциал на винорелбин (вж. точка 5.3), жените в детеродна възраст трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечение с винорелбин и в продължение на 7 месеца след приключването му.

Мъжете трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечение с винорелбин и в продължение на 4 месеца след приключването му. Винорелбин е генотоксичен, затова също се препоръчва генетична консултация, ако пациента иска да има деца след лечението.

Кърмене

Не е известно дали винорелбин се екскретира в кърмата. Отделянето на винорелбин в кърмата не е проучвано при животни. Тъй като не може да се изключи риск за кърмачето, кърменето трябва да се преустанови преди започване на лечението с Винорелбин Ебеве (вж. точка 4.3).

Фертилитет

На мъжете, лекувани с винорелбин се препоръчва да не създават поколение по време на лечението и до 4 месеца след преустановяването му. Препоръчва се криосъхранение на сперма преди започване на лечението, поради възможността за необратим инфертилитет вследствие на лечението с винорелбин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини. Основавайки се на профила на нежеланите реакции на винорелбин, препоръчва се повишено внимание при шофиране и работа с машини по време на лечение с това лекарство.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, които са наблюдавани са изброени по-долу по системно-органи класове и по честота, класифицирани според MedDRA.

Оценката на нежеланите реакции се основава на следната информация за честотата:

Много чести:	($\geq 1/10$)
Чести:	($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нечести:	($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
Редки:	($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
Много редки:	($< 1/10\ 000$)
С неизвестна честота:	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са потискане на костния мозък с неутропения, анемия, неврологични нарушения, стомашно-чревна токсичност с гадене, повръщане, стоматит и констипация, преходно повишение на чернодробните ензими, алоpecia и флебит на мястото на приложение.

Добавени са допълнителни нежелани лекарствени реакции от периода след пускане в продажба, които са класифицирани според MedDRA в категория „С неизвестна честота”.



Подробна информация за нежеланите лекарствени реакции:

Нежеланите реакции са описани също и според класификацията на СЗО (степен 1=G1; степен 2=G2; степен 3=G3; степен 4=G4; степен 1-4=G1-4; степен 1-2=G1-2; степен 3-4=G3-4).

Инфекции и инфестации

<u>Чести:</u>	Бактериални, вирусни или гъбични инфекции с различно местоположение (дихателни пътища, пикочни пътища, стомашно-чревен тракт), леки до умерени и обикновено обратими при подходящо лечение
<u>Нечести:</u>	Тежък сепсис, понякога с увреждане на други вътрешни органи, септицемия
<u>Много редки:</u>	Усложнена септицемия с потенциално фатален край
<u>С неизвестна честота:</u>	Неутропеничен сепсис, неутропенична инфекция G3-4

Нарушения на кръвта и лимфната система

<u>Много чести:</u>	Потискане на костния мозък, което води главно до неутропения (G3: 24,3%; G4: 27,8% при монотерапия), обратима до 5-7 дни и некумулативна; анемия (G3-4: 7,4% при монотерапия).
<u>Чести:</u>	Тромбоцитопения (G3-4: 2,5%), може да възникне, но в редки случаи тежка
<u>С неизвестна честота:</u>	Фебрилна неутропения; панцитопения, левкопения G (1-4)

Нарушения на имунната система

<u>Чести:</u>	Алергични реакции (кожни реакции, респираторни реакции)
<u>Редки:</u>	Системни алергични реакции, като анафилаксия, анафилактичен шок, ангиоедем и анафилактоидни реакции

Нарушения на ендокринната система

<u>Много редки:</u>	Синдром на неправилна секреция на антидиуретичен хормон (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion/SIADH)
---------------------	--

Нарушения на метаболизма и храненето

<u>Редки:</u>	Тежка хипонатриемия
<u>С неизвестна честота:</u>	Анорексия

Нарушения на нервната система

<u>Много чести:</u>	Неврологични нарушения (G 3-4: 2,7%), в т.ч. загуба на дълбоките сухожилни рефлекс; слабост на долните крайници след продължителна употреба
<u>Чести:</u>	Тежка парестезия със сензорни и двигателни симптоми, които обикновено са обратими.
<u>Нечести:</u>	Паралитичен илеус (виж също „Стомашно-чревни нарушения“)
<u>Много редки:</u>	синдром на Гилен-Баре
<u>С неизвестна честота:</u>	Главоболие, замаяност, атксия, синдром на задна обратима енцефалопатия.

Сърдечни нарушения

<u>Нечести:</u>	Исхемична болест на сърцето (ангина пекторис, инфаркт на миокарда, понякога с фатален изход), тахикардия, сърдечна аритмия
<u>Редки:</u>	Обратими изменения в електрокардиограмата/ЕКГ, палпитации
<u>С неизвестна честота:</u>	Сърдечна недостатъчност

Съдови нарушения

<u>Нечести:</u>	Артериална хипотония, артериална хипертония, зачервяване и студени крайници
<u>Редки:</u>	Тежка хипотония, колапс
<u>С неизвестна честота:</u>	Белодробна емболия



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

<u>Нечести:</u>	Диспнея, бронхоспазм (могат да възникнат както и при други винка-алкалоиди)
<u>Редки:</u>	Интерстициална белодробна болест (понякога с фатален изход)
<u>С неизвестна честота:</u>	<u>Дихателна недостатъчност с фатален изход след предшестващо</u> <u>лъчелечение</u>
	Кашлица G1-2
	Остър респираторен дистрес синдром, понякога фатален

Стомашно-чревни нарушения

<u>Много чести:</u>	Езофагит, стоматит (G1-4: 15% при монотерапия), гадене и повръщане (G 1-2: 30,4% и G 3-4: 2,2% при монотерапия); констипация (G 3-4: 2,7% при монотерапия и G3-4: 4,1% при комбиниране с други химиотерапевтици), която понякога прогресира до паралитичен илеус
<u>Чести:</u>	Диария, обикновено лека до умерена
<u>Нечести:</u>	Паралитичен илеус (виж също „Нарушения на нервната система“), Тежка диария
<u>Редки:</u>	Панкреатит
<u>С неизвестна честота:</u>	Кървене от стоашно-чревния тракт, коремна болка

Хепатобилиарни нарушения

<u>Много чести:</u>	Преходни повишения на чернодробните ензими (G 1-2) без клинични симптоми (SGOT при 27,6% и SGPT при 29,3%)
<u>С неизвестна честота:</u>	Нарушена чернодробна функция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

<u>Много чести:</u>	Алоpecia, обикновено в лека форма (G3-4: 4,1% при монотерапия)
<u>Чести:</u>	Генерализирани кожни реакции като обрив, сърбеж, уртикария
<u>С неизвестна честота:</u>	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, хиперпигментация на кожата (серпигиозна (змиевидна) суправенозна хиперпигментация)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

<u>Чести:</u>	Миалгия, артралгия (вкл. болки в челюстта)
---------------	--

Нарушения на бъбреците и отделителната система:

<u>Чести:</u>	Повишен креатинин
<u>С неизвестна честота:</u>	<u>Бъбречна недостатъчност</u>

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

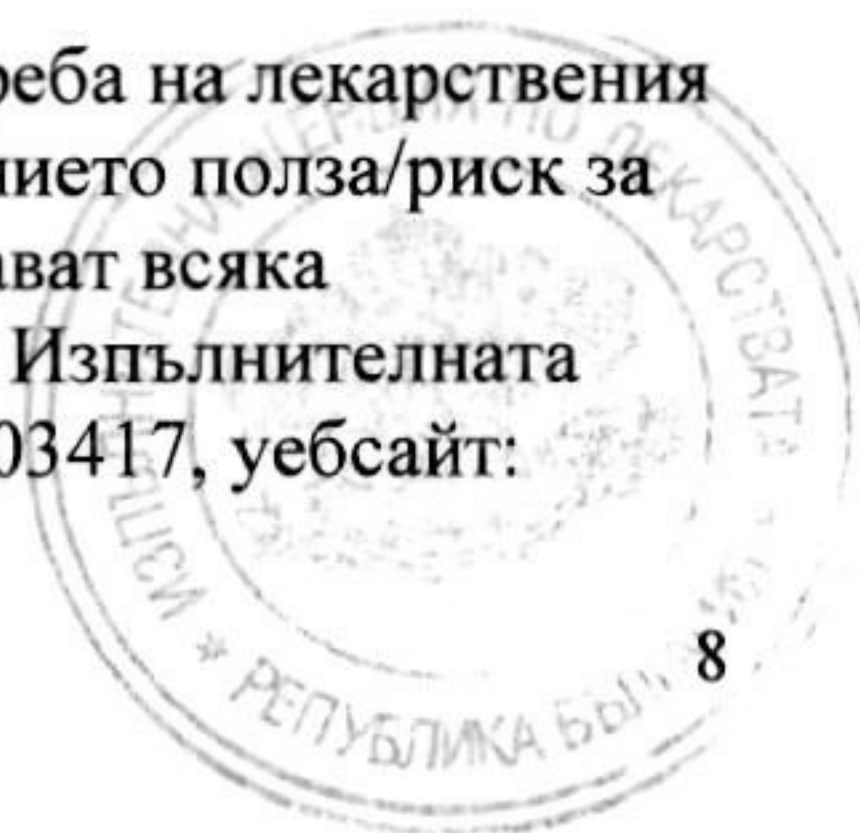
<u>Много чести:</u>	Възпалени вени, реакции на мястото на инжектиране могат да бъдат: зачервяване, пареща болка, побеляване на вената, флебит на мястото на инжектиране (G 3-4: 3,7% при монотерапия)
<u>Чести:</u>	Астения, умора, треска, болка с различно разположение, в т.ч. в гръдния кош или на мястото на тумора
<u>Редки:</u>	Местна некроза (Некроза на мястото на инжектиране).
<u>С неизвестна честота:</u>	<u>Побиване на тръпки (G1-2)</u>

Изследвания

<u>С неизвестна честота:</u>	<u>загуба на тегло</u>
------------------------------	------------------------

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Предозиране с винорелбин може да причини потискане на костния мозък, свързано с треска и инфекции. Съобщава се също и за паралитичен илеус.

Тъй като няма специфичен антидот срещу интравенозно предозиране с винорелбин, необходимо е да се предприемат симптоматични мерки в случай на предозиране, като:

- Непрекъснат контрол на жизнените показатели и внимателно мониториране на пациента
- Ежедневно проследяване на броя на кръвните клетки и необходимостта от хемотрансфузия, прилагане на растежни фактори или необходимостта от интензивни грижи при подобрение, за да се предотврати риска от инфекции
- мерки срещу паралитичен илеус
- Контрол на кръвообращението и чернодробните функции

Може да е необходима широкоспектърна антибиотична терапия в случай на усложнения поради инфекция. В случай на паралитичен илеус може да е необходима декомпресия със сонда.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, винка алкалоиди и аналози
АТС код: L01C A04

Винорелбин би[(R,R)-тартарат] или само винорелбин, е антинеопластичен продукт от групата на винка-алкалоидите. Винорелбин, активното вещество на Винорелбин Ебеве, се различава от други представители на тази група по катарантиновата част на молекулата си, която е структурно модифицирана.

Винорелбин въздейства върху тубулиновата микротубулна система на клетката. Той инхибира полимеризацията на тубулина, като действа избирателно върху митотичните микротубули. Засяга аксоналните микротубули само във висока концентрация на активното вещество. Предизвиканата от винорелбин спирализация на тубулина е по-слаба в сравнение с тази, причинена от винкрестин. Винорелбин потиска митозата във фаза G2 и фаза M и предизвиква клетъчна смърт в интерфазата и при следващата митоза.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на винорелбин при педиатрични пациенти не са установени. Клиничните данни от две проучвания от фаза 2 с единични рамена, в които се използва интравенозен винорелбин при 33 и 46 педиатрични пациенти с рецидивиращи солидни тумори, в т.ч. рабдомиосарком, други саркоми на меките тъкани, сарком на Юинг, липосарком, синовиален сарком, фибросарком, тумор на централната нервна система, остесарком, невробластом, не са показали значимо клинично действие. Използвани са интравенозни дози от 30 до 33,75 mg/m² телесна повърхност, прилагани или на Ден 1 и Ден 8 в цикъл на всеки 3 седмици или веднъж седмично в продължение на 6 седмици в 8 седмичен цикъл. Профилът на токсичност е сходен с данните, съобщени при възрастни пациенти (вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри са определени в кръвта.

Разпределение



Обемът на разпределение в статичната фаза е бил обширен, средно 21,2 l/kg, вариращ от 7,5 l/kg до 39,7 l/kg, с проява на признаци на значително разпределение в тъканите.

Винорелбин се свързва слабо с плазмените протеини (13,5%). С кръвните клетки, обаче, се свързва солидно, особено с тромбоцитите (78%).

Винорелбин акумулира в белодробната тъкан. Изследване на бипсичен материал показва концентрация в белодробната тъкан 300 пъти по-висока, отколкото в серума. Винорелбин не се открива в централната нервна система.

Във фармакокинетично отношение, при интравенозно приложение винорелбин има линейно изражение до дозови нива от 45 mg/m² телесна повърхност.

Биотрансформация

Като изключим 4-О-деацетилвинорелбин, който вероятно се образува от карбоксилестеразите, метаболитите на винорелбин се образуват основно от CYP3A4, една от изоформите на цитохром P450. Всички метаболити са идентифицирани и са неактивни, в изключение на 4-О-деацетилвинорелбин, главния метаболит в кръвта. Глюкуронидация и сулфатизиране не са включени в метаболизирането на винорелбин.

Елиминиране

След интравенозна болус инжекция или инфузия при хората, винорелбин се елиминира триекспоненциално от кръвта. След това следва фаза на бавно елиминиране с дълъг терминален полуживот.

Терминалният елиминационен полуживот в плазмата е средно около 40 часа. Кръвния клирънс е висок и почти достига обема на чернодробната циркулация, и средно 0,72 l/h/kg, като варира от 0,32 до 1,26 l/h/kg. Бъбречната екскреция на непроменения винорелбин е ниска (<20 % от дозата). Екскрецията чрез жлъчката е най-важният път на елиминация, както за метаболитите, така и за непроменения винорелбин (основно непроменено изходното вещество).

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробни метастази са наблюдавани промени в клирънса при над 75% засягане на черния дроб.

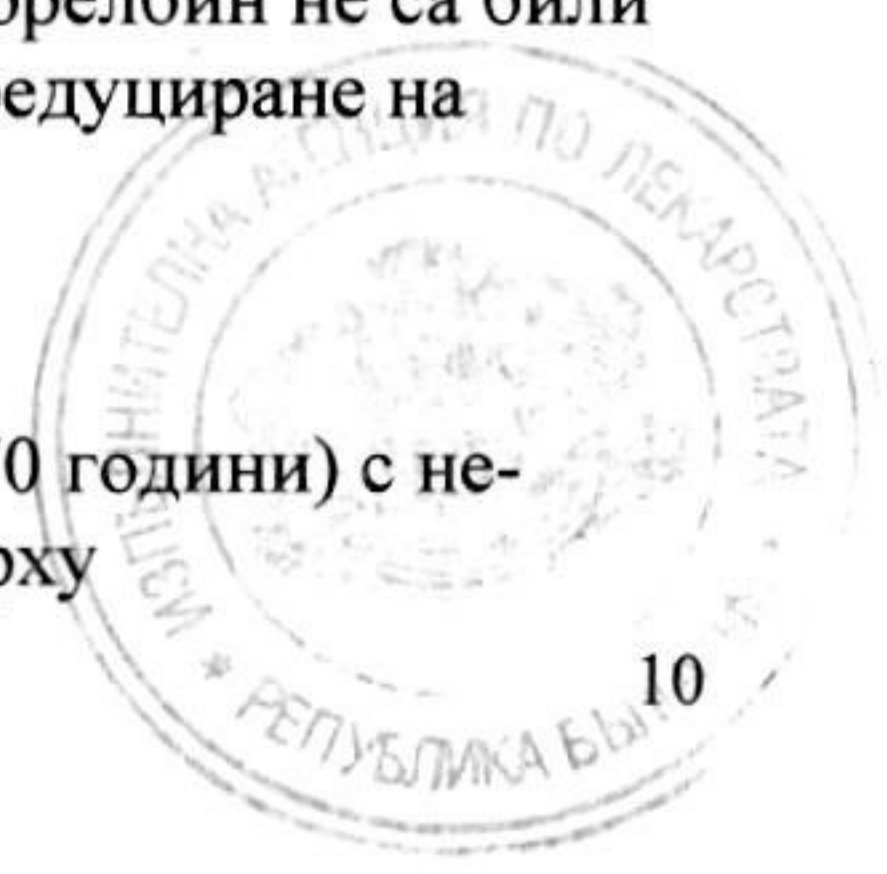
Едно първоначално проучване дава информация за ефектите на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на винорелбин. Това проучване е проведено сред пациенти с рак на гърдата с метастази в черния дроб и показва, че промяна в средния клирънс на винорелбин се наблюдава само при над 75% засягане на черния дроб. Проведено е фармакокинетично, дозо-адаптирано проучване фаза I сред пациенти с рак с нарушение чернодробната функция: При 6 пациента с умерено чернодробно увреждане (билирубин ≤ 2 xUNL и трансаминази ≤ 5 x UNL) са били лекувани с не повече от 25 mg/m² телесна повърхност и 8 пациенти с тежко чернодробно увреждане (билирубин > 2 xUNL и/или трансаминази > 5 x UNL) са лекувани с не повече от 20 mg/m² телесна повърхност. Средните стойности на тоталния клирънс в двете групи са били сходни с тези при пациентите с нормална чернодробна функция. Може да се обобщи, че фармакокинетиката на винорелбин не е засегната при пациенти с умерено до тежко увреждане на чернодробната функция.

И все пак, в случай на тежко увреждане на чернодробната функция, като предпазна мярка е необходимо понижаване на дозата на 20 mg/m² телесна повърхност и старателно проследяване на хематологичните параметри (виж точка 4.2 и 4.4).

Ефектите на нарушена бъбречна функция върху фармакокинетиката на винорелбин не са били проучвани. Поради ниското ниво на бъбречна екскреция, не е необходимо редуциране на дозата в случай на бъбречна недостатъчност.

Старческа възраст

Едно проучване на Винорелбин Ебеве при пациенти в старческа възраст (≥ 70 години) с не-дребноклетъчен белодробен рак показва, че възрастта не оказва влияние върху



фармакокинетиката на винорелбин. И все пак, поради общо повишената чувствителност при пациентите в старческа възраст, се препоръчва повишено внимание, ако се повишава дозата на Винорелбин Ебеве (виж точка 4.2).

Фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия

Наблюдавана е тясна взаимовръзка между концентрацията в кръвта и намаляване броя на левкоцитите и неутрофилите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра и хронична токсичност

Признаците на предозиране при опитни животни включват загуба на окосмяване, поведенчески изменения (изтощение, сънливост), увреждане на белия дроб, загуба на тегло и повече или по-малко изявена хипоплазия на костния мозък.

При проучвания за остра и хронична токсичност, при няколко животински вида е наблюдавана дозо-зависима миелотоксичност, при която се засягат всички костно-мозъчни клетки. Понякога е имало също и атрофия на лимфните фоликули и на слезката. В проучвания при животни, високите дози са довели до повишаване на чернодробните ензими като признак на хепатотоксичност.

Мутагенен и канцерогенен потенциал

Винорелбин предизвиква увреждане на хромозомите, но не демонстрира мутагенен потенциал при теста на Еймс.

По време на проучвания при животни, винорелбин индуцира анеуплоидия и полиплоидия. Може да се заключи, че винорелбин би могъл да предизвика генотоксични ефекти и при човека (анеуплоидия и полиплоидия). При изпитвания на мишки и плъхове резултатите са били отрицателни, но са били прилагани само ниски дози.

Репродуктивна токсичност

При проучвания върху размножаването при животни, винорелбин е показал ефекти и в субтерапевтични дози. Наблюдавани са ембрио- и фетотоксичност, като вътрематочна ретардация на плода и късна осификация. Наблюдаван е тератогенен ефект (срастване на прешлени, липса на ребра) при прилагане на токсични за бременността дози. В допълнение, била е намалена сперматогенезата и секрецията на простатата и семенните канали, но фертилността при плъхове като цяло не е била намалена.

Фармакологична безопасност

Проучванията за фармакологична безопасност, проведени при кучета и маймуни, не показват поява на нежелани реакции от страна на сърдечно-съдовата система.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции, азот (инертен газ).

6.2 Несъвместимости

Винорелбин Ебеве концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се разрежда с алкални разтвори (риск от преципитация).

Винорелбин Ебеве концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се смесва с лекарствени продукти, освен тези посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност



Неотворен:

3 години

Срок на съхранение след отваряне:

След отваряне, съдържанието трябва да се използва веднага и всяко неизползвано количество да се изхвърли.

Срок на съхранение след разреждане:

След разреждане с 0,9 % NaCl или 5 % разтвор на глюкоза, химичната и физичната стабилност са били установени в концентрации от 0,5 mg/ml и 3,0 mg/ml за 28 дни при температура от 2 до 8 °C, защитени от светлина. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранението и употребата му са отговорност на потребителя и не би трябвало да превишават 24 часа при температура от 2 до 8 °C, освен ако разреждането не е било направено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник при температура 2-8°C. Да не се замразява. Флаконът да се съхранява в картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на реконституирания лекарствен продукт, виж точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони тип I с алуминиева капачка с полипропиленово уплътнение. Флаконите са със или без защитен пластмасов контейнер (ONCO-SAFE или слийвинг). "Onco-safe" и слийвинг не влизат в контакт с лекарствения продукт и осигуряват допълнителна защита при транспортиране, която повишава безопасността за медицинския и фармацевтичния персонал.

Винорелбин Ебеве 10 mg/1 ml x 1 флакон

Винорелбин Ебеве 50 mg/5 ml x 1 флакон

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвянето на разтвора за инжекция или инфузия на цитотоксични лекарствени продукти трябва да се извършва от специално обучен персонал с познания за използвания лекарствен продукт, при условия, които гарантират опазване на заобикалящата среда и специално предпазване на работещите хора. Това изисква да се осигурят работни плодове, предназначени за целта. Забранява се пушене, хранене или пиене на напитки в тази зона.

Отговорния персонал трябва да бъде подсигурен с подходящи работни материали, като престилки с дълги ръкави, предпазни маски, шапки, предпазни очила, стерилни ръкавици за еднократна употреба, предпазни покривала за работните плодове, контейнери и съдове за отпадъци.

Спринцовките и системите за инфузия трябва да се съхраняват внимателно, за да се предотврати изтичане.

Евентуален разлив или изтичане трябва да бъде почистен.

Бременни не трябва да работят с този лекарствен продукт.



Да се избягва всякакъв контакт на продукта с очите. При попадане върху очите засегнатото място да се промие незабавно обилно с физиологичен разтвор на натриев хлорид. В случай на дразнене в очите, консултирайте се с офталмолог. При контакт с кожата, изплакнете веднага обилно с вода.

След приключване, всички засегнати повърхности трябва да бъдат добре почистени, а ръцете и лицето трябва да бъдат измити.

Винорелбин Ебеве не взаимодейства с прозрачни стъклени флакони, PVC, или системи за вливане с PVC тръби.

Винорелбин Ебеве концентрат за инфузионен разтвор може да се приложи като бавна болус инжекция (6-10 минути) след разреждане в 20-50 ml физиологичен разтвор на натриев хлорид или 50 mg/ml (5%) разтвор на глюкоза, или като кратка инфузия (20-30 минути) след разреждане със 125 ml физиологичен разтвор на натриев хлорид или 50 mg/ml (5%) разтвор на глюкоза. След приложение трябва да се направи инфузия с най-малко 250 ml физиологичен разтвор на натриев хлорид за промиване на венозния път.

Винорелбин Ебеве може да се прилага само интравенозно. Много е важно да се убедите, че канюлата е правилно поставена във вената преди да започне инфузията. Ако Винорелбин Ебеве екстравазира в околната тъкан по време на приложение може да възникне тежко локално дразнене. В такъв случай, прилагането трябва да бъде спряно, а вената да бъде промита с физиологичен разтвор и останалото количество да се приложи в друга вена. В случай на екстравазиране, могат да се приложат венозно кортикостероиди, за да се намали риска от флебит.

Отделени секрети или повръщане трябва да се почтват с повишено внимание.

Неизползваният продукт или отпадни материали трябва да се изхвърлят съгласно местните указания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.номер: 20060702

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОРЕБА

Дата на първо разрешаване: 07.12.2006
Дата на последно подновяване: 31.07.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2026



