

Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu:

Vinorelbine Accord, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Vinorelbine Accord przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Rak piersi z przerzutami (przerzuty nowotworu do sąsiadujących tkanek lub innych części ciała)

Na całym świecie rak piersi jest najczęstszą przyczyną zgonów wśród kobiet i uważany jest za przyczynę pół miliona zgonów rocznie. Jest najczęstszą przyczyną zgonów wśród kobiet zarówno w krajach rozwijających się jak i rozwiniętych. Częstość występowania raka piersi u kobiet jest mocno związana z wiekiem, przy czym najwyższe wskaźniki zachorowalności dotyczą starszych kobiet; na co nakłada się również ich status hormonalny. Czynniki ryzyka obejmują również: okres menopauzy, przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, palenie papierosów oraz wywiad rodzinny w kierunku raka piersi.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. Non-small-cell lung cancer – NSCLC) (typ raka płuca) stanowi 80-85% wszystkich przypadków raka płuca. Około 90% przypadków raka płuca wśród mężczyzn i 80% wśród kobiet związanych jest z paleniem tytoniu. U większości diagnozowanych pacjentów choroba jest w zaawansowanym stadium. Częstość występowania różni się znacznie w różnych krajach Europy. Liczby zachorowań różnią się i wynoszą odpowiednio od 22 do 63 przypadków na 100 000/ rok u mężczyzn i od 5 do 33 przypadków na 100 000/ rok u kobiet. W większości krajów europejskich częstość występowania choroby u kobiet rośnie, natomiast u mężczyzn maleje. Tendencja ta wydaje się występować w części Europy Południowej i Wschodniej niż w regionach północnych. Kraje Europy Środkowej pokazują nieco wyższą przeżywalność w porównaniu z innymi regionami. Trendy w umieralności na raka płuca u mężczyzn mają tendencję do zmniejszania się w wielu krajach europejskich, w ciągu ostatnich dwóch dziesięcioleci, szczególnie w północnej i zachodniej Europie. Wśród kobiet, śmiertelność w wielu krajach wciąż wzrasta.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Winorelbina jest stosowana w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami do leczenia raka, który rozprzestrzenił się na sąsiednie tkanki lub inne części ciała. Winorelbina należy do klasy leków zwanych alkaloidami Vinca. Działa poprzez spowolnienie lub zatrzymanie wzrostu komórek nowotworowych w organizmie.

Rak piersi z przerzutami:

Przeprowadzono 20 badań z wykorzystaniem winorelbiny podawanej dożylnie z udziałem pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi. 13 z tych badań przeprowadzono w populacji mieszanej tj. u pacjentek leczonych i nieleczonych wcześniej antracyklinami; udział w badaniach wzięły 494 pacjentki. U pacjentek tych odnotowano ogólny odsetek odpowiedzi na poziomie 14 - 45%, a czas przeżycia 58-69 tygodni. Pozostałe 7 badań prowadzono tylko u pacjentek leczonych wcześniej antracyklinami; ogólny odsetek odpowiedzi był na poziomie 16-64% a czas przeżycia wyniósł 24-82 tygodnie.

Inne badanie przeprowadzone zostało w celu zbadania skuteczności w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Do badania włączono 115 pacjentek, które otrzymywały dożylnie winorelbineę 64 pacjentki, które otrzymywały dożylnie melfalan. 13 z 84 (15,5%) pacjentek otrzymujących winorelbineę z mierzalną chorobą osiągnęło zamierzoną odpowiedź w porównaniu do 4 z 46 (8,7%) pacjentek otrzymujących melfalan. Całkowity czas przeżycia wynosił 35 tygodni u pacjentek otrzymujących winorelbineę w porównaniu do 31 tygodni w przypadku pacjentek otrzymujących melfalan. Brak leczenia miał niekorzystny wpływ na jakość życia.

Winorelbineę podawaną dożylnie badano również w połączeniu z innymi środkami stosowanymi w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Przeprowadzono 38 badań, w których udział wzięło 1471 pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, u których zastosowano leczenie drugiego rzutu z wykorzystaniem winorelbiny w połączeniu z mitoksantronem, fluorouracylem, mitomycyną, karboplatiną, cisplatyną, ifosfamidem, paklitaksem, docetaksem, kapecytabiną, gemcytabiną i liposomalną doksorubicyną; całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł odpowiednio: 50%, 26-66%, 32-57%, 41%, 49%, 28-36%, 32-61%, 37-59%, 52% i 36%.

Niedrobnokomórkowy rak płuca:

Badania wykazały poprawę parametru- przeżycie całkowite (ang. overall survival – OS) wśród pacjentów w wieku od 35 lat do 80 lat. U 55% pacjentów zaobserwowano wystąpienie raka. Stopień zaawansowania raka został podzielony w oparciu o stadium raka tj. stadium IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB i IV wykazało odpowiednio 13%, 29%, 13%, 36%, 4% i 4% pacjentów. Wśród tych pacjentów, 126 otrzymywało dożylnie i 139 otrzymało doustnie połączenie winorelbiny z cisplatyną. Obie grupy były porównywalne pod względem podstawowych podobieństw. Średni całkowity czas przeżycia (OS) dla wszystkich pacjentów wyniósł 79,0 miesiąca, a średni czas przeżycia wolny od objawów choroby (ang. disease free-survival - DFS) wyniósł 35,0 miesięcy. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w OS lub DFS dla pacjentów leczonych winorelbina podawaną dożylnie lub doustnie. Stwierdzono, że dożylne lub doustne podawanie winorelbiny w uzupełniającym leczeniu z zastosowaniem połączenia winorelbina/ cisplatyna po operacji raka płuc są równie skuteczne pod względem całkowitego czasu przeżycia i czasu przeżycia wolnego od objawów choroby.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia

Skuteczność winorelbiny nie została potwierdzona u kobiet karmiących piersią, dzieci i osób narażonych w przeszłości na czynniki rakotwórcze.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Zmniejszenie produkcji komórek odpowiedzialnych za odporność (leukocyty), transportujących tlen w organizmie (erytrocyty) i/lub komórek odpowiedzialnych za prawidłowe krzepnięcie krwi (trombocyty). (Zahamowanie czynności szpiku kostnego)	Jednoczesne stosowanie leku Vinorelbine Accord i innych leków o znanym toksycznym działaniu na szpik kostny (wpływające na białe i czerwone krwinki i płytki krwi) może nasilać niektóre z działań niepożądanych. Nie należy stosować leku Vinorelbine Accord jeśli u pacjenta występuje mała liczba białych krwinek (neutrofili) lub płytek krwi lub jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości (w ciągu ostatnich 2 tygodni) poważne zakażenie. Spadek liczby niektórych białych krwinek może powodować wystąpienie gorączki.	Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Przed każdym podaniem leku Vinorelbine Accord pobierana będzie krew w celu zbadania jej składników. Jeśli wyniki badań będą niezadowalające, leczenie może zostać odroczone oraz zostaną przeprowadzone kolejne badania do czasu powrotu wyników do wartości prawidłowych. Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpi spadek liczby białych krwinek, co może zwiększyć ryzyko infekcji lub spadek liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość) co może wywoływać uczucie zmęczenia. Mogą również wystąpić zmiany w składzie krwi i lekarz zaleci wykonanie badań, aby kontrolować te zaburzenia (zmniejszenie liczby białych krwinek, niedokrwistość i [lub] zmniejszenie liczby płytek

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
		krwi, zaburzenia czynności wątroby, zaburzenia czynności nerek, zmiany stężenia pewnych składników mineralnych krwi).
Zakażenia	Nie należy stosować leku Vinorelbine Accord jeśli u pacjenta występuje mała liczba białych krwinek (neutrofili) lub jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości (w ciągu ostatnich 2 tygodni) poważne zakażenie. Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent ma objawy zakażenia, takie jak gorączka, dreszcze, kaszel. Może wystąpić niezbyt częste działanie niepożądane: ciężka posocznica (zakażenie krwi)	Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Przed każdym podaniem leku Vinorelbine Accord pobierana będzie krew w celu zbadania jej składników. Jeśli wyniki badań będą niezadowalające, leczenie może zostać odroczone oraz zostaną przeprowadzone kolejne badania do czasu powrotu wyników do wartości prawidłowych. Lekarz musi zawsze upewnić się, że pacjent otrzymuje dawkę, która jest odpowiednia do danej sytuacji. Jednakże, należy zwrócić się do lekarza, oddziału ratunkowego lub farmaceuty, jeśli pacjent ma jakiegokolwiek podejrzenia lub jeśli występują objawy ewentualnego przedawkowania, takie jak gorączka, objawy zakażenia lub zaparcia.
Owrodzenie przezroczystej tkanki okrywającej przednią część oka (owrodzenie rogówki)	Lek Vinorelbine Accord nie może dostać się do oczu, ponieważ istnieje ryzyko ciężkiego podrażnienia oka, a nawet owrodzenia rogówki. W takim przypadku należy natychmiast przepłukać oko solą fizjologiczną i skontaktować się z okulistą.	Przygotowywanie i podawanie roztworów do wstrzykiwań produktów cytotoksycznych musi być wykonywane przez specjalnie przeszkolony personel, posiadający wiedzę na temat stosowanego leku, w warunkach zapewniających ochronę środowiska, a w szczególności ochronę personelu mającego styczność z lekami. Personel musi być wyposażony w odpowiednie środki, w szczególności w fartuchy z długimi rękawami, maski ochronne, czepki, gogle ochronne, jałowe rękawiczki jednorazowe, osłony ochronne

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
		na miejsce pracy i worki na odpady. Strzykawki i zestawy infuzyjne należy starannie przygotowywać, aby nie dopuścić do wycieku (zaleca się stosowanie złączy typu Luer).
Zaburzenia żołądka i jelit	Wykazano, że występowanie nudności i wymiotów oraz ich częstość zwiększa się w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków chemioterapeutycznych. Mogą wystąpić owrzodzenia jamy ustnej, które mogą być bolesne i powodować trudności w połykaniu i biegunkę. Może również wystąpić zapalenie przełyku oraz utrata apetytu. Rzadko zgłaszano występowanie ciężkiej biegunki. W rzadkich przypadkach zgłaszano zapalenie organów spowodowane przez wydzielane hormony w tym insulinę czy soki trawienne.	Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane takie jak nudności, wymioty, zaparcia, owrzodzenia jamy ustnej, biegunka, zapalenie trzustki i porażenna niedrożność jelit należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.
Stany w miejscu podania/ Toksyczność miejscowa	Winorelbina należy podawać wyłącznie dożylnie. Należy koniecznie upewnić się przed rozpoczęciem wlewu, że kaniula została właściwie wprowadzona do żyły. Jeśli winorelbina dostanie się do otaczających tkanek podczas wlewu dożylnego, może wystąpić znaczne podrażnienie. W takim przypadku należy przerwać wlew, przepłukać żyłę roztworem chlorku sodu i podać pozostałą część dawki do innej żyły. W razie wynaczynienia należy podać dożylnie glikokortykosteroidy, aby zmniejszyć ryzyko zapalenia żyły.	Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów niepożądanych takich jak ból i/lub wysypka lub martwica w miejscu wstrzyknięcia należy powiedzieć o tym lekarzowi.
Interakcje z innymi lekami nasilającymi lub hamującymi aktywność izoenzymu CYP3A4	Interakcje z innymi lekami nasilającymi lub hamującymi aktywność izoenzymu CYP3A4 zmieniają aktywność organizmu i wpływają na proces wchłaniania i wydalania leku z organizmu. Jednoczesne stosowanie leku Vinorelbine Accord i innych leków nasilających lub hamujących aktywność izoenzymu CYP3A4 o znanym toksycznym działaniu na szpik kostny (wpływające na białe i czerwone krwinki i płytki krwi) może	Tak. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie. Jeśli pacjent przyjmuje leki rozrzedzające krew (leki przeciwzakrzepowe), fenytoinę (lek przeciwpadaczkowy), leki przeciwwgrzybicze (itakonazol), mitomycynę C i lapatynib (leki przeciwnowotworowe), cyklosporyna i takrolimus

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	nasilać niektóre z działań niepożądanych.	(wpływające na układ odpornościowy), ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>), antybiotyki, takie jak ryfampicyna, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna; Leki przeciwwirusowe stosowane do leczenia zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS) takie jak rytonawir (inhibitor proteazy HIV); werapamil i chinidyna (stosowane w leczeniu chorób serca).

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyka	Co wiadomo
Toksyczność genetyczna (Genotoksyczność)	Lek może powodować toksyczność genetyczną, która obejmuje zmianę liczby struktur, które posiadają geny, które nie znajdują się w wymaganej liczbie. Dlatego też mężczyznom, którzy są leczeni winorelbina, zaleca się, aby unikali poczęcia dzieci w czasie trwania leczenia i do 6 miesięcy (minimum 3 miesiące) po jego zakończeniu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i w ciągu 3 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia należy poradzić się odnośnie możliwości konserwacji nasienia, ponieważ po leczeniu winorelbina istnieje ryzyko trwałej niepłodności.
wady płodu (Teratogenność)	Badania na zwierzętach wykazały działanie embriotoksyczne (toksyczny wpływ na zarodek w łonie matki) i teratogenne. Na podstawie wyników badań na zwierzętach i badań farmakologicznego działania produktu leczniczego, podejrzewa się, że produkt powoduje poważne wady wrodzone, jeśli jest podawany w trakcie ciąży. Winorelbina jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia winorelbina. W przypadku istotnych wskazań, pacjentki w ciąży powinny odbyć konsultację lekarską dotyczącą ryzyka szkodliwych skutków dla dziecka. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy wziąć pod uwagę możliwość poradnictwa genetycznego.

Ważne brakujące informacje

Ryzyka	Co wiadomo
Może powodować raka (potencjał rakotwórczy)	Wyniki badań nad działaniem rakotwórczym u myszy i szczurów były negatywne, ale badano tylko małe dawki.
Stosowanie w okresie karmienia piersią	Nie należy stosować produktu Vinorelbine Accord, jeśli pacjentka karmi piersią. Nie wiadomo, czy produkt przenika do mleka kobiecego. Wydalania winorelbiny w mleku nie oceniano w

	badaniach na zwierzętach. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią, toteż karmienie piersią musi zostać przerwane przed rozpoczęciem leczenia winorelbina
Stosowanie u dzieci	Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania winorelbiny u dzieci.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która szczegółowo informuje lekarzy, farmaceutów oraz inne osoby wykonujące zawód medyczny jak stosować lek oraz o zagrożeniach i zaleceniach mających na celu ich minimalizację. Skrócona wersja ChPL w języku niefachowym jest dostępna w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki przedstawione w tym dokumencie noszą nazwę rutynowych środków zmniejszających ryzyko.

Nie ma dodatkowych działań minimalizujących ryzyko dla tego leku.

VI.2.6 Przewidywany plan nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
3.0	12.09.2016	Brak zmian kwestii dotyczących bezpieczeństwa	Dokument RMP zaktualizowano zgodnie z komentarzami z dnia 50 procedury rejestracji produktu Vinorelbine Accord, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (PT/H/1300/01/MR) dotyczącymi aktualizacji charakterystyki produktu leczniczego oraz ulotki dla pacjenta.
2.0	03.08.2014	Dodano następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa: Ważne zidentyfikowane ryzyka: • Zahamowanie czynności szpiku kostnego • Zakażenia • Owrzodzenie rogówki • Zaburzenia żołądka i jelit • Stany w miejscu podania/ toksyczność miejscowa • Interakcje z aktywatorami i inhibitorami izoenzymu CYP3A4 Ważne potencjalne ryzyka: • Genotoksyczność • Teratogenność Brakujące informacje: • Potencjał rakotwórczy • Stosowanie u dzieci	Część VI.2. dokumentu RMP „Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem przeznaczone do wiadomości publicznej” wraz z podpunktami VI.2.1, VI.2.2 i VI.2.4 t.j. „Omówienie rozpowszechnienia choroby”; „Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia”; „Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa” zostały skrócone i napisane w języku niefachowym.

		• Stosowanie w okresie karmienia piersią	
--	--	--	--