

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vinorelbine Accord 20 mg měkké tobolky
Vinorelbine Accord 30 mg měkké tobolky
Vinorelbine Accord 80 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

20 mg: Jedna měkká tobolka obsahuje vinorelbin-ditartarát odpovídající 20 mg vinorelbinu.
30 mg: Jedna měkká tobolka obsahuje vinorelbin-ditartarát odpovídající 30 mg vinorelbinu.
80 mg: Jedna měkká tobolka obsahuje vinorelbin-ditartarát odpovídající 80 mg vinorelbinu.

Pomocné látky se známým účinkem

20 mg: Jedna měkká tobolka obsahuje 8,03 mg sorbitolu (jako tekutý částečně dehydratovaný sorbitol) a 2,89 mg ethanolu.
30 mg: Jedna měkká tobolka obsahuje 13,65 mg sorbitolu (jako tekutý částečně dehydratovaný sorbitol) a 4,35 mg ethanolu.
80 mg: Jedna měkká tobolka obsahuje 24,09 mg sorbitolu (jako tekutý částečně dehydratovaný sorbitol) a 11,56 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka

20 mg

Světle hnědá neprůhledná měkká želatinová tobolka oválného tvaru (9,3 mm x 6,7 mm), bez povrchových defektů, s černým potiskem „JJ1“ obsahující čirou bezbarvou tekutinu.

30 mg

Růžová neprůhledná měkká želatinová tobolka podlouhlého tvaru (15 mm x 6,2 mm), bez povrchových defektů, s černým potiskem „JJ2“ obsahující čirou bezbarvou tekutinu.

80 mg

Světle žlutá neprůhledná měkká želatinová tobolka podlouhlého tvaru (20,5 mm x 8 mm), bez povrchových defektů, s černým potiskem „JJ3“ obsahující čirou bezbarvou tekutinu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vinorelbine Accord je indikován u dospělých pacientů:

- k léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic v monoterapii nebo v kombinaci s jinou chemoterapií.
- jako adjuvantní léčba nemalobuněčného karcinomu plic v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny.
- k léčbě pokročilého karcinomu prsu v monoterapii nebo v kombinaci s jinými léky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Použití měkkých tobolek je třeba zvážit v případech, kdy intravenózní podání vinorelbinu není možné (viz bod 4.4).

Dávkování

Dospělí

Při monoterapii je doporučená léčba:

První tři podání

60 mg/m² plochy povrchu těla (BSA), podávejte jedenkrát týdně

Následující podávání

Po třetím podání se doporučuje zvýšit dávku vinorelbinu na 80 mg/m² jedenkrát týdně, s výjimkou pacientů, u kterých poklesl počet neutrofilů jednou pod hodnotu 500/mm³ nebo vícekrát mezi hodnoty 500 a 1 000/mm³ během prvních tří podání dávky 60 mg/m².

Počet neutrofilů během prvních tří podání 60 mg/m ² týdně	Neutrofilý >1 000	Neutrofilý ≥500 and <1 000 (1 případ)	Neutrofilý ≥500 and <1 000 (2 případy)	Neutrofilý <500
Doporučená dávka od čtvrtého podání	80	80	60	60

Úprava dávky

Je-li počet neutrofilů nižší než 500/mm³ nebo je více než jednou mezi 500 a 1 000/mm³, má být jakékoli plánované podání dávky 80 mg/m² odloženo až do návratu k normě a dávka má být během následujících tří podání snížena z 80 na 60 mg/m² týdně.

Počet neutrofilů po čtvrtém podání 80 mg/m ² týdně	Neutrofilý >1 000	Neutrofilý ≥500 and <1 000 (1 případ)	Neutrofilý ≥500 and <1 000 (2 případy)	Neutrofilý <500
Doporučená dávka od dalšího podání	80		60	

Jestliže počet neutrofilů neklesl pod 500/mm³ nebo nebyl více než jednou mezi 500 a 1 000/mm³ během tří podání dávky 60 mg/m², je možné podle dříve definovaných pravidel pro první tři podání znovu vrátit dávku ze 60 na 80 mg/m² týdně.

U kombinované léčby bude dávka a rozpis upravena podle protokolu léčby

Na základě klinických studií bylo prokázáno, že perorálně podaná dávka 80 mg/m² odpovídá intravenózní dávce 30 mg/m² a 60 mg/m² intravenózní dávce 25 mg/m².

To bylo základem pro kombinované režimy, při kterých se pro zlepšení pacientova pohodlí střídá intravenózní a perorální forma podání.

Aby se pro správnou dávku zvolila vhodná kombinace, jsou k dispozici tobolky různých sil (20 mg, 30 mg, 80 mg).

Následující tabulka uvádí dávku požadovanou pro příslušný rozsah plochy povrchu těla (BSA).

	60 mg/m²	80 mg/m²
BSA (m²)	Dávka (mg)	Dávka (mg)
0,95 až 1,04	60	80
1,05 až 1,14	70	90
1,15 až 1,24	70	100
1,25 až 1,34	80	100
1,35 až 1,44	80	110
1,45 až 1,54	90	120
1,55 až 1,64	100	130
1,65 až 1,74	100	140
1,75 až 1,84	110	140
1,85 až 1,94	110	150
≥ 1,95	120	160

Celková dávka nesmí nikdy překročit 120 mg týdně při dávce 60 mg/m² a 160 mg týdně při dávce 80 mg/m², a to ani u pacientů s BSA ≥ 2 m².

Způsob podání

Přípravek Vinorelbine musí být podáván pouze pororálně.

Tobolky přípravku Vinorelbine Accord se musí polykat celé a musí se zapít vodou bez žvýkání, vysávání obsahu či rozpouštění, protože tekutina uvnitř je dráždivá a při kontaktu s kůží, očima nebo sliznicí může působit škodlivě.

Doporučuje se užívat tobolky během jídla.

Starší pacienti

Klinické zkušenosti nezaznamenaly žádné podstatné rozdíly u starších pacientů, pokud jde o odezvu, ačkoliv u některých starších pacientů nelze vyloučit vyšší citlivost. Věk nemění farmakokinetické vlastnosti vinorelbínu (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena a podání se tedy nedoporučuje (viz bod 5.1).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin < 1,5 x ULN, ALT a/nebo AST mezi 1,5 a 2,5 x ULN) lze přípravek Vinorelbine Accord podávat ve standardní dávce 60 mg/m² týdně.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin mezi 1,5 a 3 x ULN bez ohledu na hladinu ALT a AST) je třeba přípravek Vinorelbine Accord podávat v dávce 50 mg/m² týdně.

Podání přípravku Vinorelbine Accord se pacientům s těžkou poruchou funkce jater **nedoporučuje, protože u této populace nejsou k dispozici údaje pro stanovení farmakokinetiky, účinnosti a bezpečnosti** (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

S ohledem na nevýznamné vylučování ledvinami neexistuje farmakokinetické odůvodnění pro snížení dávky přípravku Vinorelbine Accord u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

Při zacházení s přípravkem Vinorelbine Accord je třeba dodržovat zvláštní pokyny (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

- Známá hypersenzitivita na léčivou látku, ostatní vinka alkaloidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Nemoci podstatně ovlivňující vstřebávání přípravku

- Předchozí významná chirurgická resekce žaludku nebo tenkého střeva
- Počet neutrofilů $< 1\,500/\text{mm}^3$ nebo těžká infekce v současnosti nebo v nedávné době (během 2 týdnů)
- Počet trombocytů $< 100\,000/\text{mm}^3$
- Kojení (viz bod 4.6)
- Pacienti vyžadující dlouhodobou terapii kyslíkem
- V kombinaci s vakcínou proti žluté zimnici (viz bod 4.5)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Vinorelbin má předepisovat lékař se zkušenostmi s používáním chemoterapie a se zařízením pro monitorování cytotoxických léčiv.

Jestliže pacient neúmyslně tobolku rozžvýká nebo vysaje její obsah, tekutina působí dráždivě. Je třeba přistoupit k vyplachování úst vodou nebo v ideálním případě fyziologickým roztokem.

Jestliže je tobolka rozříznutá či poškozená, její tekutý obsah působí dráždivě, a proto může při kontaktu s kůží, sliznicí anebo s očima způsobit jejich poškození. Poškozené tobolky se nesmí polykat a musí být vráceny do lékárny nebo lékaři ke správné likvidaci. Jestliže dojde k jakémukoli kontaktu s obsahem, okamžitě toto místo důkladně omyjte vodou nebo v ideálním případě fyziologickým roztokem.

V případě, že během několika hodin po podání přípravku dojde ke zvracení, nikdy dávku neopakujte. Výskyt zvracení lze zmírnit podpůrnou léčbou (jako je metoklopramid nebo antagonisté 5HT₃, např. ondansetron nebo granisetron) (viz bod 4.5).

Měkká tobolka vinorelbinu je spojena s vyšším výskytem nauzey/zvracení než intravenózní léková forma.

Doporučuje se primární profylaxe antiemetiky a podání tobolek s jídlem, protože se prokázalo, že se sníží výskyt nauzey a zvracení (viz bod 4.2).

Pacienti, kteří dostávají souběžně morfinová nebo opioidní analgetika: doporučuje se podání laxativ a pečlivé sledování mobility střev. Předepisování laxativ může být vhodné u pacientů s předchozí anamnézou zácpy.

Množství alkoholu v jedné měkké tobolce přípravku Vinorelbine Accord 20 mg odpovídá méně než 1 ml piva a 1 ml vína.

Množství alkoholu v jedné měkké tobolce přípravku Vinorelbine Accord 30 mg odpovídá méně než 1 ml piva a 1 ml vína.

Množství alkoholu v jedné měkké tobolce přípravku Vinorelbine Accord 80 mg odpovídá méně než 1 ml piva a 1 ml vína.

Malé množství alkoholu v tomto léku nebude mít žádné znatelné účinky.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

20 mg: Tento léčivý přípravek obsahuje 8,03 mg sorbitolu (jako tekutý částečně dehydratovaný sorbitol) v jedné měkké tobolce.

30 mg: Tento léčivý přípravek obsahuje 13,65 mg sorbitolu (jako tekutý částečně dehydratovaný sorbitol) v jedné měkké tobolce..

80 mg: Tento léčivý přípravek obsahuje 24,09 mg sorbitolu (jako tekutý částečně dehydratovaný sorbitol) v jedné měkké tobolce..

Během léčení je nutné provádět podrobná hematologická vyšetřování (určení hladiny hemoglobinu a leukocytů, neutrofilů a trombocytů v den každého nového podání přípravku).

Dávkování má být stanoveno podle hematologického stavu pacienta:

- Je-li počet neutrofilů nižší než $1\,500/\text{mm}^3$ a/nebo počet trombocytů nižší než $100\,000/\text{mm}^3$, má být léčba odložena až do návratu k normě.
- Zvýšení dávky z 60 na 80 mg/m^2 týdně po třetím podání viz bod 4.2.
- Podání dávky 80 mg/m^2 , je-li počet neutrofilů nižší než $500/\text{mm}^3$ nebo více než jednou je mezi 500 a $1\,000/\text{mm}^3$, má být nejen odloženo až do návratu k normě, ale dávka má být navíc snížena na 60 mg/m^2 týdně. Dávku je možné znovu postupně zvýšit z 60 na 80 mg/m^2 týdně (viz bod 4.2).

Během klinických hodnocení, kdy léčba začala dávkou 80 mg/m^2 , se u několika pacientů objevily nadměrné neutropenické komplikace, a to včetně pacientů v celkově špatném stavu. Proto se doporučuje zahájit léčbu dávkou 60 mg/m^2 a postupně ji zvýšit na 80 mg/m^2 , je-li dávka dobře snášena (viz bod 4.2).

Objeví-li se u pacientů známky nebo příznaky naznačující infekci, musí být urychleně vyšetřeni.

Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření je třeba dbát při předepisování pacientům

- s anamnézou ischemické choroby srdeční (viz bod 4.8),
- se špatným výkonnostním stavem.

Vinorelbin se nemá podávat souběžně s radioterapií, jestliže léčebné pole zahrnuje i játra.

Kombinace tohoto přípravku a očkovací látky proti žluté zimnici je specificky kontraindikovaná, nedoporučuje se ho podávat ani s jinými živými atenuovanými vakcínami (viz bod 4.3).

Je třeba opatrnosti při kombinování vinorelbinu a silných inhibitorů nebo induktorů CYP3A4 (viz bod 4.5) a jeho kombinace s fenytoinem (stejně jako všechny cytotoxické látky) a itrakonazolem (stejně všechny vinka alkaloidy) se nedoporučuje.

Perorální vinorelbin byl studován u pacientů s poruchou funkce jater při následujících dávkováních:

- 60 mg/m^2 u 7 pacientů s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin $< 1,5 \times \text{ULN}$ a ALT a/nebo AST od $1,5$ do $2,5 \times \text{ULN}$);
- 50 mg/m^2 u 6 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin mezi $1,5$ a $3 \times \text{ULN}$, bez ohledu na hladinu ALT a AST).

Při sledovaných dávkováních nedošlo u těchto pacientů ke změně bezpečnosti a farmakokinetických vlastností vinorelbinu.

Perorální vinorelbin nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, takže se u nich jeho použití **nedoporučuje** (viz body 4.2 a 5.2).

S ohledem na nízkou úroveň renální exkrece neexistuje farmakokinetické odůvodnění pro snížení dávky vinorelbinu u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné používání je kontraindikováno

Vakcína proti žluté zimnici: jako u všech cytotoxických látek kvůli riziku fatálního generalizovaného vakcinačního onemocnění (viz bod 4.3).

Souběžné používání se nedoporučuje

Oslabené (atenuované) živé vakcíny: (vakcína proti žluté zimnici viz Souběžné používání je kontraindikováno): jako u všech cytotoxických látek kvůli riziku generalizovaného potenciálně fatálního vakcinačního onemocnění. Riziko je vyšší u pacientů, jejichž imunita je již oslabena

základním onemocněním. Doporučuje se použít inaktivovanou vakcínu, je-li k dispozici (např. poliomyelitida) (viz bod 4.4).

Fenytoin: jako u všech cytotoxických přípravků existuje riziko exacerbace konvulzí z důvodu snížení absorpce fenytoinu v zažívacím traktu kvůli cytotoxickému přípravku, nebo snížení účinnosti cytotoxického přípravku vzhledem ke zvýšenému jaternímu metabolismu vyvolanému fenytoinem.

Itrakonazol: jako u všech vinka alkaloidů kvůli zvýšené neurotoxicitě vinka alkaloidů v důsledku snížení jejich jaterního metabolismu.

Souběžné užívání, které je třeba zvážit

Cisplatina: Neexistuje žádná vzájemná farmakokinetická interakce při kombinaci vinorelbinu s cisplatinou v průběhu několika léčebných cyklů. Nicméně výskyt granulocytopenie související s podáním vinorelbinu v kombinaci s cisplatinou byl ale vyšší, než v případě podání samotného vinorelbinu.

Mitomycin C: zvyšuje se riziko bronchospasmu a dušnosti, ve vzácných případech byla pozorována intersticiální pneumonitida.

Cyklosporin, takrolimus: nadměrná imunosuprese s rizikem lymfoproliferace.

Jelikož vinka alkaloidy jsou známé jako substrát pro P-glykoprotein a s ohledem na absenci konkrétní studie je nutné postupovat opatrně při kombinaci vinorelbinu se silnými modulátory tohoto membránového transportéru.

Kombinace vinorelbinu s jinými přípravky se známým toxickým účinkem na kostní dřeň pravděpodobně povede k exacerbaci myelosupresivních nežádoucích účinků.

Při kombinaci vinorelbinu s několika jinými chemoterapeutiky (paklitaxel, docetaxel, kapecitabin a perorální cyklofosfamid) nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

Jelikož se na metabolismu vinorelbinu podílí především CYP 3A4, může kombinace se silnými inhibitory tohoto izoenzymu (např. azolová antimykotika jako ketokonazol a itraconazol) zvýšit koncentraci vinorelbinu v krvi a kombinace se silnými induktory tohoto izoenzymu (např. rifampicin, fenytoin) může snížit jeho koncentraci v krvi.

Antiemetika, jako například antagonisté 5HT₃ (např. ondansetron, granisetron), nemění farmakokinetické vlastnosti měkkých tobolek vinorelbinu (viz bod 4.4).

Současné podávání vinorelbinu a lapatinibu v jedné klinické studii fáze I naznačilo zvýšenou incidenci neutropenie stupně 3/4. V této studii byla doporučena dávka intravenózní formy vinorelbinu v třítydenním schématu 1. den a 8. den 22,5 mg/m² při kombinaci s lapatinibem v dávce 1 000 mg podávaným každý den. Tento typ kombinace se musí podávat opatrně.

Antikoagulační léčba: Stejně jako u všech cytotoxických látek má být frekvence sledování INR (international normalized ratio) zvýšena kvůli možné interakci s perorálními antikoagulancii a zvýšené variabilitě srážlivosti u pacientů s rakovinou.

Jídlo nemění farmakokinetiku vinorelbinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání vinorelbinu těhotným ženám není k dispozici dostatek údajů. Studie na zvířatech prokázaly embryotoxicitu a teratogenitu (viz bod 5.3). Na základě výsledků studií na zvířatech a farmakologického účinku léčivého přípravku existuje potenciální riziko embryonálních a fetálních abnormalit.

Vinorelbin se proto nesmí podávat v těhotenství, ledaže by individuální očekávaný přínos jasně převažoval nad potenciálními riziky. Pokud během léčby dojde k otěhotnění, je nutno pacientku informovat o rizicích pro nenarozené dítě a je nutno ji pečlivě sledovat. Má se zvážit možnost genetického poradenství.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda je vinorelbin vylučován do lidského mateřského mléka. Vylučování vinorelbinu do mléka nebylo ve studiích na zvířatech studováno. Riziko pro kojence nelze vyloučit, proto musí být kojení před zahájením léčby vinorelbínem ukončeno (viz bod 4.3).

Fertilita

Muži léčení vinorelbínem nemají během léčby a alespoň 3 měsíce po jejím ukončení počít dítě. S ohledem na možnost ireverzibilní infertility v důsledku léčby vinorelbínem má být před zahájením léčby doporučena konzervace spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje, ale na základě farmakodynamického profilu vinorelbin tuto schopnost neovlivňuje. Přesto je u pacientů léčených vinorelbínem nutná opatrnost s ohledem na některé nežádoucí účinky přípravku: viz bod 4.8.

4.8 Nežádoucí účinky

Celková pozorovaná četnost nežádoucích účinků byla stanovena na základě klinických studií u 316 pacientů (132 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic a 184 pacientů s karcinomem prsu), kteří dostávali doporučené dávky vinorelbinu (první tři podané dávky po 60 mg/m² týdně, následované dávkou 80 mg/m² týdně).

Pozorované nežádoucí účinky jsou uvedeny níže a řazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti.

Další nežádoucí účinky získané ze zkušeností po uvedení přípravku na trh byly doplněny podle klasifikace MedDRA a jejich četnost byla stanovena jako „není známo“.

Nežádoucí účinky byly popsány za použití společných kritérií toxicity NCI (národní institut pro rakovinu)

Velmi časté	≥1/10
Časté	≥1/100, <1/10
Méně časté	≥1/1,000, <1/100
Vzácné	≥1/10,000, <1/1,000
Velmi vzácné	<1/10,000
Není známo	z dostupných údajů nelze určit

Nežádoucí účinky hlášené po podání měkkých tobolek vinorelbinu

Zkušenosti před uvedením přípravku na trh:

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky přípravku jsou útlum kostní dřeně s neutropenií, anémií a trombocytopenií, gastrointestinální toxicita s nauzeou, zvracením, průjmem, stomatitidou a zácpou. Velmi často byla také hlášena únava a horečka.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh:

Měkké tobolky vinorelbinu se používají jako monoterapie nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutiky, jako je cisplatina nebo kapecitabin.

Mezi třídy orgánových systémů nejčastěji zasažené nežádoucími účinky na základě zkušeností po uvedení na trh patří: „Poruchy krve a lymfatického systému“, „Gastrointestinální poruchy“ a „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“. Tyto informace odpovídají zkušenostem před uvedením přípravku na trh.

Infekce a infestace

- Velmi časté: Bakteriální, virové nebo mykotické infekce bez neutropenie na různých místech G1-4: 12,7 %; G3-4: 4,4 %.
- Časté: Bakteriální, virové a mykotické infekce vyplývající z útlumu kostní dřeně a/nebo poškození imunitního systému (neutropenické infekce) jsou obvykle za použití vhodné léčby reverzibilní.
Neutropenická infekce G3-4: 3,5 %
- Není známo: Neutropenická sepse
Komplikovaná septikemie, někdy fatální
Závažná sepse někdy spojená s orgánovým selháním
Septikemie

Poruchy krve a lymfatického systému

- Velmi časté: Útlum kostní dřeně vedoucí zejména k neutropenii G1-4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G4: 25,9 %, je reverzibilní a je limitujícím faktorem podávané dávky.
Leukopenie G1-4: 70,6 %; G3: 24,7 %; G4: 6 %
Anémie G1-4: 67,4 %; G3-4: 3,8 %
Trombocytopenie G1-2: 10,8 %
- Časté: G4: Neutropenie související s horečkou vyšší než 38 °C, včetně febrilní neutropenie: 2,8 %.
- Není známo: Trombocytopenie G3-4
Pancytopenie

Endokrinní poruchy

- Není známo: Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)

Poruchy metabolismu a výživy

- Velmi časté: Anorexie G1-2: 34,5 %; G3-4: 4,1 %
- Není známo: Těžká hyponatremie

Psychiatrické poruchy

- Časté: Insomnie G1-2: 2,8 %

Poruchy nervového systému

- Velmi časté: Neurosenzorické poruchy G1-2: 11,1 % byly obecně omezeny na ztrátu šlachových reflexů a zřídka byly závažné.
- Časté: Neuromotorické poruchy G1-4: 9,2%; G3-4: 1,3 %
Bolest hlavy: G1-4: 4,1 %, G3-4: 0,6 %
Závratě: G1-4: 6 %; G3-4: 0,6 %
Poruchy chuti: G1-2: 3,8 %
- Méně časté: Ataxie 3. stupně: 0,3 %
- Není známo: Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie

Poruchy oka

- Časté: Postižení zraku G1-2: 1,3 %

Srdeční poruchy

- Méně časté: Srdeční selhání a srdeční dysrytmie
- Není známo: Infarkt myokardu u pacientů s anamnézou srdečních obtíží nebo s rizikovými faktory pro onemocnění srdce.

Cévní poruchy

Časté: Arteriální hypertenze G1-4: 2,5 %; G3-4: 0,3 %;
Arteriální hypotenze G1-4: 2,2 %; G3-4: 0,6 %

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: Dyspnoe G1-4: 2,8 %; G3-4: 0,3 %
Kašel: G1-2: 2,8 %

Není známo: Plicní embolie

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Nauzea: G1-4: 74,7 %; G3-4: 7,3 %;
Zvracení G1-4: 54,7 %; G3-4: 6,3 %; podpůrná léčba například antagonisty 5HT₃ (ondansetron) může snížit výskyt nauzey a zvracení (viz bod 4.4).

Průjem G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7 %;

Stomatitida G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9 %,

Bolest břicha: G1-4: 14,2 %

Zácpa G1-4: 19 %; G3-4: 0,9 %. Předepsání laxativ může být vhodné u pacientů s anamnézou zácpy a/nebo pacientů, kteří jsou současně dostávají opioidní analgetika (viz bod 4.4).

Žaludeční poruchy: G1-4: 11,7 %

Časté: Ezofagitida G1-3: 3,8 %; G3: 0,3 %

Dysfagie: G1-2: 2,3 %

Méně časté: Paralytický ileus G3-4: 0,9 % [výjimečně může být fatální], v léčbě lze pokračovat po obnovení běžné peristaltiky.

Není známo: Gastrointestinální krvácení

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: Jaterní poruchy: G1-2: 1,3 %

Není známo: Přechodné zvýšení funkčních jaterních testů G1-2

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: Může se objevit obvykle mírná alopecie G1-2: 29,4 %

Časté: Kožní reakce G1-2: 5,7 %

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: Artralgie včetně bolesti čelisti

Myalgie G1-4: 7 %, G3-4: 0,3 %

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: Dysurie G1-2: 1,6 %

Jiné urogenitální poruchy G1-2: 1,9 %

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Únava/malátnost G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5 %;

Horečka G1-4: 13,0 %, G3-4: 12,1 %

Časté: Bolest, včetně bolesti v místě nádoru G1-4: 3,8 %, G3-4: 0,6 %.

Zimnice: G1-2: 3,8 %

Vyšetření

Velmi časté: Snížení tělesné hmotnosti G1-4: 25 %, G3-4: 0,3 %

Časté: Zvýšení tělesné hmotnosti G1-2: 1,3 %

U intravenózní formy vinorelbinu byly hlášeny tyto další nežádoucí účinky: systémové alergické reakce, závažné parestezie, slabost dolních končetin, poruchy srdečního rytmu, zrudnutí, periferní chlad, kolaps, angina pectoris, bronchospasmus, intersticiální pneumopatie, pankreatitida, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, syndrom akutní dechové tísně.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Předávkování může mít za následek hypoplazii kostní dřene, někdy spojenou s infekcí, horečkou, paralytickým ileem a jaterními poruchami.

Léčba

Obecná podpurná opatření společně s aplikací krevní transfuze a léčbou širokospektrálními antibiotiky mají být zahájeny, pokud jsou považovány lékařem za nezbytné. Není známo žádné antidotum vinorelbinu.

Doporučuje se podrobně sledovat funkce jater.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, vinka alkaloidy a analoga

ATC kód: L01CA04

Mechanismus účinku

Vinorelbin je cytostatikum ze skupiny vinka alkaloidů, ale na rozdíl od všech ostatních vinka alkaloidů byla u vinorelbinu modifikována struktura jeho katarantinové frakce. Ta působí na molekulární úrovni na dynamickou rovnováhu tubulinu v mikrotubulárním ústrojí buňky. Inhibuje polymerizaci tubulinu a přednostně se váže na mitotické mikrotubuly, přičemž na axonální mikrotubuly působí až při dosažení vysoké koncentrace. Navození spirálice tubulinu je nižší než u vinkristinu.

Vinorelbin blokuje mitózu ve fázi G2-M, způsobuje usmrcení buňky v interfázi nebo ve fázi následující mitózy.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vinorelbinu u dětských pacientů nebyla stanovena. Klinické údaje ze dvou studií fáze II s využitím i.v. vinorelbinu u 33 a 46 pediatrických pacientů s rekurentními solidními nádory, včetně rhabdomyosarkomu, jiného sarkomu měkké tkáně, Ewingova sarkomu, liposarkomu, synoviálního sarkomu, fibrosarkomu, rakoviny centrálního nervového systému, osteosarkomu, neuroblastomu při dávkách 30 až 33,75 mg/m² první a osmý den každé 3 týdny nebo jednou týdně po dobu 6 týdnů každých 8 týdnů neukazují na žádnou významnou klinickou účinnost. Profil toxicity byl podobný profilu u dospělých pacientů (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry vinorelbinu byly hodnoceny v krvi.

Absorpce

Po perorálním podání je vinorelbin rychle absorbován. Po podání dávky 80 mg/m² je T_{max} dosaženo za 1,5 až 3 hodiny při maximální koncentraci v krvi (C_{max}) přibližně 130 ng/ml.

Absolutní biologická dostupnost je přibližně 40% a současný příjem potravy neovlivňuje expozici vinorelbinu.

Perorálně podaný vinorelbin v dávce 60 a 80 mg/m² vede k expozici v krvi, která je srovnatelná s i.v. podáním vinorelbinu v dávce 25 respektive 30 mg/m².

Expozice vinorelbinu v krvi se zvyšuje poměrně s dávkou až do hodnoty 100 mg/m². Interindividuální variabilita expozice je podobná při i.v. i perorálním podání.

Distribuce

Distribuční objem v ustáleném stavu je velký, v průměru 21,2 l/kg (rozsah: 7,5 – 39,7 l/kg), což ukazuje na rozsáhlou distribuci v tkáních.

Vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (13,5%), vinorelbin se silně váže na krvinky, zvláště pak na trombocyty (78 %).

V plicích dochází ke značnému vychytávání vinorelbinu, což bylo zjištěno při chirurgické biopsii plic, která ukázala koncentraci až 300krát vyšší než v séru. Vinorelbin nebyl zjištěn v centrálním nervovém systému.

Biotransformace

Všechny metabolity vinorelbinu vytváří izoforma CYP 3A4 cytochromů P450, s výjimkou 4-O-diacetylvinorelbinu, který je pravděpodobně tvořen karboxylesterázami. 4-O-diacetylvinorelbin je jediná aktivní metabolit a hlavní metabolit pozorovaný v krvi.

Nejsou zjištěny konjugáty sulfátu ani glukuronidu.

Eliminace

Průměrný eliminační poločas vinorelbinu je asi 40 hodin. Krevní clearance je vysoká a blíží se průtoku krve v játrech, a činí 0,72 l/h/kg (rozsah: 0,32-1,26 l/h/kg).

Renální eliminace je nízká (< 5 % podané dávky) a zahrnuje většinou mateřskou sloučeninu.

Hlavním způsobem eliminace je biliární exkrece, a to v případě jak nezměněného vinorelbinu, který je hlavní získanou sloučeninou, tak i jeho metabolitů.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin a jater:

Účinky renální dysfunkce na farmakokinetické vlastnosti vinorelbinu nebyly studovány. S ohledem na nízkou úroveň eliminace ledvinami však v případě poruchy funkce ledvin není indikováno snížení dávky vinorelbinu.

Farmakokinetické vlastnosti perorálně podaného vinorelbinu se nezměnily po podání dávky 60 mg/m² pacientům s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin < 1,5 x ULN a ALT a/nebo AST od 1,5 do 2,5 x ULN) a 50 mg/m² pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin od 1,5 do 3 x ULN, bez ohledu na hladinu ALT a AST).

Bezpečnost a farmakokinetika vinorelbinu se u testovaných dávek u těchto pacientů nezměnila.

Nejsou k dispozici údaje pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater, takže se u nich použití vinorelbinu nedoporučuje (viz body 4.2, 4.4).

Starší pacienti

Studie s perorálním vinorelbínem u starších pacientů (≥70 let) s NSCLC prokázala, že farmakokinetické vlastnosti vinorelbinu nejsou věkem ovlivněny. Jelikož organismus starších pacientů je křehký, má se u této skupiny postupovat při zvyšování dávky vinorelbinu ve formě měkkých tobolek opatrně (viz bod 4.2).

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Mezi expozicí v krvi a úbytkem leukocytů nebo PMN (polymorfonukleárních leukocytů) byla prokázána úzká souvislost.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagení a onkogenní účinky

Vinorelbin způsobil poškození chromozomů, ale při Amesově testu nebyl mutagení. Spiralizace způsobená vinorelbínem může při mitóze vést k chybné distribuci chromozomů. Ve studiích na zvířatech při i.v. podání vinorelbin způsobil aneuploidii a polyploidii. Předpokládá se, že vinorelbin může vést u člověka k mutagením účinkům (aneuploidie). Výsledky studií kancerogenních účinků při i.v. podávání vinorelbinu jedenkrát za dva týdny, aby se zabránilo toxicitě, byly negativní.

Reprodukční toxicita

Reprodukční studie na zvířatech prokázaly, že vinorelbin má embryonální/fetální toxicitu, která vede k teratogenním účinkům. Nebyly pozorovány žádné účinky u potkanů, kteří dostávali dávku 0,26 mg/kg každé 3 dny. Po i.v. dávce 1,0 mg/kg každé 3 dny před a po porodu u potkanů byl snížený hmotnostní přírůstek mláďat až do 7 týdnů po narození.

Farmakologická bezpečnost

U psů, kteří dostávali vinorelbin v maximální tolerované dávce 0,75 mg/kg, nebyly zjištěny žádné hemodynamické účinky; byla pozorována jen menší, nevýznamná porucha repolarizace, stejně jako u ostatních testovaných vinka alkaloidů.

U primátů, kteří dostávali opakované dávky vinorelbinu 2 mg/kg po dobu 39 týdnů, nebyl pozorován žádný vliv na kardiovaskulární systém.

Akutní toxicita u zvířat

Známky předávkování u zvířat zahrnují ztrátu srsti, abnormální chování (prostrace, ospalost), plicní léze, ztrátu tělesné hmotnosti a útlum kostní dřeně s různou závažností.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Makrogol
Glycerol
Bezvodý ethanol
Čištěná voda

Tobolka:

Želatina
Glycerol
Tekutý částečně dehydratovaný sorbitol (E 420)
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172) [pouze pro 20 mg a 80 mg]
Červený oxid železitý (E 172) [pouze pro 30 mg]

Potiskový inkoust:

Šelak (E 904),
Černý oxid železitý (E 172)
Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)
Propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C).

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVdC//Al blistry obsahující 1, 2, 3 nebo 4 měkké tobolky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677, Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Vinorelbine Accord 20 mg měkké tobolky: 44/127/21-C

Vinorelbine Accord 30 mg měkké tobolky: 44/128/21-C

Vinorelbine Accord 80 mg měkké tobolky: 44/129/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 3.2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 4. 2023