

Sp. zn. sukls235854/2022,  
a k sp. zn. sukls282431/2022, sukls81919/2023

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vinorelbine medac 20 mg měkké tobolky  
Vinorelbine medac 30 mg měkké tobolky  
Vinorelbine medac 80 mg měkké tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna měkká tobolka, která obsahuje 20 mg vinorelbinu, obsahuje 10,54 mg sorbitolu.  
Jedna měkká tobolka, která obsahuje 30 mg vinorelbinu, obsahuje 15,96 mg sorbitolu.  
Jedna měkká tobolka, která obsahuje 80 mg vinorelbinu, obsahuje 29,35 mg sorbitolu.

Jedna měkká tobolka, která obsahuje 20 mg vinorelbinu, obsahuje 5 mg ethanolu.  
Jedna měkká tobolka, která obsahuje 30 mg vinorelbinu, obsahuje 7,5 mg ethanolu.  
Jedna měkká tobolka, která obsahuje 80 mg vinorelbinu, obsahuje 20 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Měkké tobolky (tobolky)

20 mg měkká tobolka: oválná měkká tobolka světle hnědé barvy o rozměrech 9,0 mm x 7,0 mm s černým nápisem „20“ vytištěným na povrchu

30 mg měkká tobolka: podlouhlá měkká tobolka růžové barvy o rozměrech 15,0 mm x 6,0 mm s černým nápisem „30“ vytištěným na povrchu

80 mg měkká tobolka: podlouhlá měkká tobolka světle žluté barvy o rozměrech 20,0 mm x 8,0 mm s černým nápisem „80“ vytištěným na povrchu.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Nemalobuněčný karcinom plic  
Pokročilý karcinom prsu

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

- Při monoterapii

je doporučené dávkovací schéma:

**První tři podání**

60 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla, **podávejte jedenkrát týdně.**

### Následující podávání

Po třetím podání se doporučuje dávku přípravku Vinorelbine medac zvýšit na 80 mg/m<sup>2</sup> jednou týdně, s výjimkou pacientů, u nichž počet neutrofilů během prvních tří podání při dávce 60 mg/m<sup>2</sup> poklesl jednou pod 500/mm<sup>3</sup> nebo vícekrát do rozmezí 500 až 1 000/mm<sup>3</sup>.

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

### Úprava dávky

Pokud je při plánovaném podání 80 mg/m<sup>2</sup> počet neutrofilů nižší než 500/mm<sup>3</sup> nebo více než jednou v rozmezí 500 až 1 000/mm<sup>3</sup>, je třeba podání odložit až do návratu k normě a během 3 následujících podání dávku snížit z 80 na 60 mg/m<sup>2</sup> týdně.

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

Pokud počet neutrofilů neklesl pod 500/mm<sup>3</sup> nebo více než jednou do rozmezí 500 až 1 000/mm<sup>3</sup> během 3 podání dávky 60 mg/m<sup>2</sup>, je možné dávku znovu zvýšit z 60 na 80 mg/m<sup>2</sup> týdně podle pravidel definovaných dříve pro první tři podání.

### - U kombinované léčby se dávka a schéma přizpůsobí léčebnému protokolu

Na základě klinických studií bylo prokázáno, že perorálně podaná dávka 80 mg/m<sup>2</sup> odpovídá intravenózní dávce 30 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup> odpovídá 25 mg/m<sup>2</sup>.

Na základě toho byla vytvořena kombinovaná léčba střídající intravenózní a perorální podání, což zvyšuje pohodlí pacienta.

U kombinované léčby se dávka a schéma přizpůsobí léčebnému protokolu.

Ani u pacientů s BSA ≥ 2 m<sup>2</sup> nemá celková dávka nikdy překročit 120 mg týdně při dávce 60 mg/m<sup>2</sup> a 160 mg týdně při dávce 80 mg/m<sup>2</sup>.

## **Zvláštní populace**

### **Starší pacienti**

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

### **Pediatrická populace**

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

### **Porucha funkce jater**

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin  $< 1,5 \times$  horní hranice normy (upper limit of normal, ULN), ALT nebo AST mezi  $1,5$  a  $2,5 \times$  ULN) lze vinorelbin podávat ve standardní dávce  $60 \text{ mg/m}^2$  týdně. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin mezi  $1,5$  a  $3 \times$  ULN bez ohledu na hladinu ALT nebo AST) je třeba přípravek Vinorelbine medac podávat v dávce  $50 \text{ mg/m}^2$  týdně. Podání vinorelbínu pacientům s těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje kvůli nedostatku údajů ke stanovení farmakokinetiky, účinnosti a bezpečnosti (viz body 4.4 a 5.2).

### **Porucha funkce ledvin**

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

### **Způsob podání**

Přípravek Vinorelbine medac se musí podávat pouze perorálně.

Tobolky přípravku Vinorelbine medac se mají spolknout s vodou bez žvýkání či cucání tobolky, protože tekutina uvnitř tobolky je dráždivá, a pokud se dostane do kontaktu s kůží, očima nebo sliznicí, může být škodlivá. Doporučuje se užít tobolku s jídlem.

Při podávání vinorelbínu je třeba dodržovat zvláštní pokyny (viz bod 6.6).

## **4.3 Kontraindikace**

- Znamá hypersenzitivita na vinorelbin, 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 – současná nebo nedávná (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**

Přípravek Vinorelbine medac 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. Frekvenci zvracení lze zmírnit podpůrnou léčbou, jako je podání antagonistů 5HT<sub>3</sub> (např. ondansetron nebo granisetron) (viz bod 4.5).

Přípravek Vinorelbine medac je spojen s vyšším výskytem nauzey/zvracení než v případě intravenózní lékové formy. Doporučuje se primární profylaxe antiemetiky.

Vzhledem k obsahu sorbitolu nemají tobolky užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy.

Tento léčivý přípravek obsahuje malé množství ethanolu (alkoholu), méně než 100 mg v dávce.

Tento léčivý přípravek obsahuje 5 mg alkoholu (ethanolu) v jedné 20 mg měkké tobolce, což odpovídá 2,85 %. Množství alkoholu v dávce 20 mg tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 1 ml piva nebo 1 ml vína.

Tento léčivý přípravek obsahuje 7,5 mg alkoholu (ethanolu) v jedné 30 mg měkké tobolce, což odpovídá 2,85 %. Množství alkoholu v dávce 30 mg tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 1 ml piva nebo 1 ml vína.

Tento léčivý přípravek obsahuje 20 mg alkoholu (ethanolu) v jedné 80 mg měkké tobolce, což odpovídá 2,85 %. Množství alkoholu v dávce 80 mg tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 1 ml piva nebo 1 ml vína.

Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Během léčby je nutné provádět pečlivý hematologický monitoring (stanovení hladiny hemoglobinu a počtu leukocytů, neutrofilů a trombocytů v den každého nového podání).

Dávkování má být stanoveno podle hematologického stavu pacienta.

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

Během klinických hodnocení, kdy byla léčba zahájena dávkou 80 mg/m<sup>2</sup>, se u několika pacientů, včetně pacientů se špatným výkonnostním stavem, objevily nadměrné neutropenické komplikace. Proto se doporučuje zahájit léčbu dávkou 60 mg/m<sup>2</sup> a zvýšit ji na 80 mg/m<sup>2</sup>, je-li dávka dobře snášena (viz bod 4.2).

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

### **Zvláštní opatření pro použití**

Zvláštní opatrnosti 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.

Tento léčivý přípravek je specificky kontraindikován s vakcínou proti žluté zimnici a jeho současné použití s jinými živými oslabenými vakcínami se nedoporučuje. Při kombinaci přípravku Vinorelbine medac a silných inhibitorů nebo induktorů CYP3A4 je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 4.5) a nedoporučuje se jeho kombinace s fenytoinem (jako u všech cytotoxických látek) a s itrakonazolem (jako u všech vinka alkaloidů).

Tobolky přípravku Vinorelbine medac byly studovány u pacientů s poruchou funkce jater v následujících dávkách:

- 60 mg/m<sup>2</sup> u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin < 1,5 x ULN a ALT nebo AST od 1,5 do 2,5 x ULN);
- 50 mg/m<sup>2</sup> u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin mezi 1,5 a 3 x ULN, bez ohledu na hladinu ALT a AST).

Při sledovaných dávkováních nedošlo u těchto pacientů ke změně bezpečnosti a farmakokinetických vlastností vinorelbínu. Tobolky vinorelbínu nebyly studovány u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, takže se u nich nedoporučují (viz body 4.1 a 5.2).

S ohledem na nízkou úroveň vylučování ledvinami neexistuje farmakokinetické odůvodnění pro snížení dávky přípravku Vinorelbine medac u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz body 4.1 a 5.2).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### **Interakce společné pro všechny cytotoxické látky:**

Vzhledem ke zvýšenému riziku trombózy v případě nádorových onemocnění je časté použití antikoagulační léčby. Jestliže je rozhodnuto léčit pacienta současně perorálními antikoagulancii, je nutné, vzhledem k vysoké intraindividuální variabilitě koagulace v průběhu onemocnění a k možnosti interakce mezi perorálními antikoagulancii a protinádorovou chemoterapií, zvýšit frekvenci monitorování INR (international normalised ratio).

##### Souběžné používání je kontraindikováno:

Vakcína proti žluté zimnici: riziko vzniku fatálního generalizovaného vakcinačního onemocnění.

##### Souběžné používání se nedoporučuje:

Živé atenuované vakcíny (vakcína proti žluté zimnici, viz „Souběžné používání je kontraindikováno“): riziko vzniku 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 (poliomyelitida).

Fenytoin: riziko exacerbace konvulzí v důsledku snížení vstřebávání fenytoinu trávicím traktem působením cytotoxických léčivých přípravků nebo ztráty účinnosti cytotoxických léčivých přípravků v důsledku zvýšeného jaterního metabolismu fenytoinu.

##### Souběžné užívání, které je nutné zvážit:

Cyklosporin, takrolimus: nadměrné potlačení imunity s následným rizikem lymfoproliferace.

##### **Specifické interakce pro vinka alkaloidy:**

##### Souběžné používání se nedoporučuje:

Itrakonazol: vyšší neurotoxicita vinka alkaloidů kvůli snížení jejich jaterního metabolismu.

##### Souběžné užívání, které je nutné zvážit:

Mitomycin C: riziko bronchospasmu a dyspnoe je zvýšené. Ve vzácných případech byla pozorována intersticiální pneumonitida.

- Vzhledem k tomu, že vinka alkaloidy jsou známy jako substráty pro P-glykoprotein, a vzhledem k absenci specifické studie je třeba dbát opatrnosti při kombinaci přípravku Vinorelbine medac se silnými modulatory tohoto membránového transportéru.

## Interakce specifické pro vinorelbin

Kombinace přípravku Vinorelbine medac s jinými léčivými přípravky se známým toxickým účinkem na kostní dřeň pravděpodobně povede k exacerbaci myelosupresivních nežádoucích účinků.

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

Při kombinaci přípravku Vinorelbine medac 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, mohla by kombinace se silnými inhibitory tohoto izoenzymu (např. ketokonazol, itraconazol) zvýšit koncentraci vinorelbinu v krvi a kombinace se silnými induktory tohoto izoenzymu (např. rifampicin, fenytoin) by mohla jeho koncentraci v krvi snížit.

Antiemetika, jako například antagonisté 5HT<sub>3</sub> (např. ondansetron, granisetron), nemění farmakokinetické vlastnosti měkkých tobolek přípravku Vinorelbine medac (viz bod 4.4).

Současné podávání intravenózního vinorelbinu a lapatinibu v jednom klinickém hodnocení fáze I naznačilo zvýšenou incidenci neutropenie stupně 3/4. V této studii byla v třítydenním schématu při kombinaci s lapatinibem v dávce 1 000 mg podávaným každý den doporučená dávka intravenózní formy vinorelbinu 1. den a 8. den 22,5 mg/m<sup>2</sup>. Tento typ kombinace má být podáván s opatrností.

Strava nemění farmakokinetické vlastnosti 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 nejméně 7 měsíců po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

### Kojení

Není známo, zda se vinorelbin vylučuje do lidského mateřského mléka.

Vylučování vinorelbinu do mléka nebylo ve studiích na zvířatech studováno.

Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, proto musí být kojení před zahájením léčby přípravkem Vinorelbine medac přerušeno (viz bod 4.3).

### Fertilita

Mužům léčeným přípravkem Vinorelbine medac se doporučuje, aby se během léčby a nejméně 4 měsíce po ukončení léčby vyvarovali početí dítěte (viz bod 4.3). Před zahájením léčby má být

mužům doporučena konzervace spermatu s ohledem na možnost ireverzibilní infertility v důsledku léčby vinorelbinem.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje, ale na základě svého farmakodynamického profilu vinorelbin schopnost řídit a obsluhovat stroje neovlivňuje. Přesto je u pacientů léčených vinorelbinem nutná opatrnost s ohledem na některé nežádoucí účinky tohoto léku (viz bod 4.8).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Celková hlášená četnost nežádoucích účinků byla stanovena na základě klinických hodnocení u 316 pacientů (132 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic a 184 pacientů s karcinomem prsu), kteří dostávali doporučené dávky přípravku vinorelbínu (první tři podání po 60 mg/m<sup>2</sup> týdně, následované dávkou 80 mg/m<sup>2</sup> týdně).

Pozorované nežádoucí účinky jsou uvedeny níže a řazeny dle orgánového systému a četnosti.

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

Účinky byly popsány za použití společných kritérií toxicity NCI (národní institut pro rakovinu) jako:

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

#### **Nežádoucí účinky hlášené po podání měkkých tobolek přípravku Vinorelbine medac:**

##### **Zkušenosti před uvedením přípravku na trh:**

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky přípravku byly 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 přípravku Vinorelbine medac se používají jako monoterapie nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutiky nebo látkami pro cílenou léčbu, jako je cisplatina nebo kapecitabin.

Nejčastěji zasažené třídy orgánových systémů jsou na základě zkušeností po uvedení na trh: „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 v 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 (infekce při neutropenii) jsou obvykle za použití vhodné léčby reverzibilní.<br>Infekce při neutropenii G3-4: 3,5 %. |
| Není známo:  | Sepse při neutropenii.<br>Komplikovaná sepsis, někdy fatální.                                                                                                                                                                      |

Těžká sepse, někdy se selháním dalších orgánů.  
Septikémie.

### **Poruchy krve a lymfatického systému**

Velmi časté: Útlum kostní dřeně vedoucí zejména k neutropenii G1-4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G 4: 25,9 % je reverzibilní a je limitujícím faktorem toxicity 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 %.  
Závrať: 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: Selhání srdce a srdeční dysrytmie.

Není známo: Infarkt myokardu u pacientů s anamnézou srdečních obtíží nebo výskytem kardiologických rizikových faktorů.

### **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: Nausea: G1-4: 74,7 %; G3-4: 7,3 %.  
Zvracení G1-4: 54,7 %; G 3-4: 6,3 %; podpůrná léčba (například perorální setrony) může výskyt nauzey a zvracení snížit.  
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 nebo u pacientů, kteří podstupovali souběžnou léčbu morfinem nebo morfinomimetiky. |
|             | 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 výsledků jaterních funkčních testů. |

#### **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 G 1-4: 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 G 1-4: 13,0 %, G3-4: 12,1 %.                             |
| Časté:       | Bolest, včetně bolesti v místě nádoru G 1-4: 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 parestézie, 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### **Příznaky**

Předávkování měkkými tobolkami přípravku Vinorelbine medac může mít za následek hypoplazii kostní dřeně, někdy spojenou s infekcí, horečkou, paralytickým ileem a jaterními poruchami.

### **Postup léčby**

Pokud to lékař považuje za nezbytné, mají být zavedena obecná podpůrná opatření společně s aplikací krevní transfuze, růstových faktorů a léčbou širokospektrálními antibiotiky. Doporučuje se podrobně sledovat jaterní funkce.

### **Antidotum**

Při předávkování přípravkem Vinorelbine medac není známo žádné antidotum.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: 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 aparátu buňky. Inhibuje polymerizaci tubulinu a přednostně se váže na mitotické mikrotubuly, přičemž na axonální mikrotubuly působí až při dosažení vysoké koncentrace. Navození spiralizace tubulinu je nižší než u vinkristinu.

Vinorelbin blokuje mitózu ve fázi G2-M a způsobuje buněčnou smrt v interfázi nebo při následující mitóze.

#### **Pediatrická populace**

Bezpečnost a účinnost přípravku Vinorelbine medac u pediatrických pacientů nebyla stanovena. Klinické údaje ze dvou jednoramenných studií fáze II s využitím intravenózního vinorelbinu u 33 a 46 pediatrických pacientů s rekurentními solidními nádory, včetně rabdomyosarkomu, jiného sarkomu měkkých tkání, Ewingova sarkomu, liposarkomu, synoviálního sarkomu, fibrosarkomu, karcinomu centrálního nervového systému, osteosarkomu, neuroblastomu při dávkách 30 až 33,75 mg/m<sup>2</sup> v den 1 a den 8 každé 3 týdny nebo jednou týdně po dobu 6 týdnů každých 8 týdnů neukazují na žádnou významnou klinickou aktivitu. 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/m<sup>2</sup> je T<sub>max</sub> dosaženo za 1,5 až 3 hodiny při maximální koncentraci v krvi (C<sub>max</sub>) 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/m<sup>2</sup> vede k expozici v krvi, která je srovnatelná s intravenózním podáním vinorelbinu v dávce 25 a 30 mg/m<sup>2</sup>, v daném pořadí.

Expozice vinorelbinu v krvi se zvyšuje úměrně s dávkou až do 100 mg/m<sup>2</sup>.

Interindividuální variabilita expozice je při intravenózním i perorálním podání podobná.

### Distribuce

Distribuční objem v ustáleném stavu je velký, v průměru  $21,2 \text{ l.kg}^{-1}$  (rozsah:  $7,5\text{--}39,7 \text{ l.kg}^{-1}$ ), což ukazuje na rozsáhlou distribuci v tkáních.

Vazba na plazmatické proteiny 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 chirurgických biopsiích plic, které ukázaly koncentraci až 300krát vyšší než v séru. Vinorelbin nebyl zjištěn v centrálním nervovém systému.

### Biotransformace

Všechny metabolity vinorelbinu jsou tvořeny izoformou CYP 3A4 cytochromů P450, s výjimkou 4-O-diacetylvinorelbinu, který je pravděpodobně tvořen karboxylesterázami. 4-O-deacetylvinorelbin je jediným aktivním metabolitem a hlavním metabolitem pozorovaným v krvi.

Konjugáty sulfátu ani glukuronidu nebyly zjištěny.

### Eliminace

Průměrný terminální poločas eliminace vinorelbinu je přibližně 40 hodin. Krevní clearance je vysoká. Blíží se průtoku krve v játrech a činí  $0,72 \text{ l/hod/kg}$  (rozsah:  $0,32\text{--}1,26 \text{ l/hod/kg}$ ).

Eliminace ledvinami je nízká ( $< 5 \%$  podané dávky) a zahrnuje většinou mateřskou sloučeninu. Hlavním způsobem eliminace je vylučování žlučí, 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 zkoumány. Vzhledem k nízké úrovni eliminace ledvinami však v případě poruchy funkce ledvin není snížení dávky vinorelbinu indikováno.

Farmakokinetické vlastnosti perorálně podaného vinorelbinu se nezměnily po podání dávky  $60 \text{ mg/m}^2$  pacientům s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin  $< 1,5 \times \text{ULN}$  a ALT nebo AST od  $1,5$  do  $2,5 \times \text{ULN}$ ) ani  $50 \text{ mg/m}^2$  pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin od  $1,5$  do  $3 \times \text{ULN}$ , bez ohledu na hladinu ALT a AST). Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje, proto je vinorelbin u těchto pacientů kontraindikován (viz bod 4.3).

#### ***Starší pacienti***

Studie perorálního podávání vinorelbinu u starších pacientů ( $\geq 70$  let) s nemalobuněčným karcinomem plic ukázala, že farmakokinetické vlastnosti vinorelbinu nejsou věkem ovlivněny. Jelikož je ale organismus starších pacientů křehčí, má se při zvyšování dávky měkkých tobolek přípravku Vinorelbine medac u této skupiny postupovat 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**

Vinorelbin způsobil poškození chromozomů, ale při Amesově testu nebyl mutagenní.

Předpokládá se, že vinorelbin může u člověka vyvolat mutagenní účinky (indukce aneuploidie a polyploidie).

V reprodukčních studiích na zvířatech byl vinorelbin teratogenní a působil letálně na embrya i fetus.

U psů, kteří dostávali vinorelbin v maximální tolerované dávce, nebyly zjištěny žádné hemodynamické účinky. Byly zjištěny pouze slabší, nevýznamné poruchy repolarizace jako u jiných testovaných vinka alkaloidů.

U primátů, kteří dostávali opakované dávky vinorelbinu po dobu 39 týdnů, nebyl pozorován žádný účinek na kardiovaskulární systém.

## **6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Obsah tobolek:  
bezvodý ethanol  
čištěná voda  
glycerol  
makrogol 400

Tobolka:  
želatina  
glycerol  
tekutý částečně dehydratovaný sorbitol  
oxid titaničitý (E 171)  
čištěná voda  
Vinorelbine medac 20 mg a 80 mg měkké tobolek – žlutý oxid železitý (E 172)  
Vinorelbine medac 30 mg měkké tobolek – červený oxid železitý (E 172)

Další složky:  
Potiskový inkoust (netěkavá složka – esterifikovaný šelak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol)  
triacylglyceroly se středním řetězcem

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2–8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr z PVC / PVDC / hliníku.  
Měkké tobolek jsou zabaleny v dětských bezpečnostních blistrech.

Velikost balení:  
Vinorelbine medac 20 mg měkké tobolek: Balení s jedním blistrem s jednou měkkou tobolkou.

|                                        |                                                                                                                             |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vinorelbine medac 30 mg měkké tobolky: | Balení se čtyřmi blistry, z nichž každý obsahuje jednu měkkou tobolku<br>Balení s jedním blistrem s jednou měkkou tobolkou. |
| Vinorelbine medac 80 mg měkké tobolky: | Balení se čtyřmi blistry, z nichž každý obsahuje jednu měkkou tobolku<br>Balení s jedním blistrem s jednou měkkou tobolkou. |

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

### **Pokyny pro použití/manipulaci:**

Otevření blistru:

1. Rozstříhnete blistr podél černé přerušované čáry.
2. Odloupnete měkkou plastovou fólii.
3. Protlačte tobolku skrz hliníkovou fólii.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

44/423/20-C  
44/424/20-C  
44/425/20-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 8. 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 6. 2023