

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Vinorelbine Accord 10 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 10 mg vinorelbínu (ako vinorelbínium-tartarát)

Každá 1 ml injekčná liekovka obsahuje celkovo 10 mg vinorelbínu (ako tartarát).

Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje celkovo 50 mg vinorelbínu (ako tartarát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok

Číry, bezfarebný až svetložltý roztok, bez viditeľných častíc.

pH v rozmedzí približne 3,0 až 4,0 a osmolalita v rozmedzí približne 30 až 40 mOsm/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Vinorelbín je indikovaný dospelým na liečbu:

- ako monoterapia u pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka (4. stupeň), kde chemoterapia antracyklínom a taxanom zlyhala alebo je nevhodná.

- nemalobunkového karcinómu pľúc (3. alebo 4. stupeň).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Vinorelbín sa musí podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapie.

##### **Dávkovanie**

##### **Nemalobunkový karcinóm pľúc.**

V monoterapii sa zvyčajne podáva v dávke 25 – 30 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát týždenne. V kombinácii s chemoterapiou sa bežná dávka (25 – 30 mg/m<sup>2</sup>) zvyčajne zachová, ale frekvencia podávania sa zníži, napr. v 1. a 5. deň každé 3 týždne alebo v 1. a 8. deň každé 3 týždne v súlade s liečebným protokolom.

##### **Metastázujúci karcinóm prsníka**

Bežná dávka je 25 – 30 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát týždenne.

Maximálna tolerovaná dávka pri jednom podaní: 35,4 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela.

Maximálna celková dávka pri jednom podaní: 60 mg.

##### **Starší pacienti:**

Na základe klinických skúseností neboli zistené žiadne významné rozdiely medzi staršími pacientmi z hľadiska miery odpovede, hoci u niektorých z týchto pacientov nie je možné vylúčiť zvýšenú citlivosť. Vek nespôsobuje zmenu farmakokinetiky vinorelbínu (pozri časť 5.2).

##### **Úprava dávky:**

Metabolizmus a klírens vinorelbínu sú väčšinou hepatálne: iba 18,5 % sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Nie je k dispozícii žiadna prospektívna štúdia týkajúca sa zmeneného metabolizmu liečiva a jeho farmakodynamických účinkov s cieľom stanoviť návod na zníženie dávky vinorelbínu u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

#### Pacienti s poruchou pečene

Farmakokinetika vinorelbínu nie je zmenená u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou pečene. Avšak ako preventívne opatrenie sa odporúča znížená dávka 20 mg/m<sup>2</sup> a starostlivé sledovanie hematologických parametrov u pacientov so závažnou poruchou pečene (pozri časť 4.4 a 5.2).

#### Pacienti s poruchou obličiek

U pacientov s poruchou obličiek nie je z hľadiska farmakokinetiky dôvod na zníženie dávky vinorelbínu.

### **Pediatrická populácia**

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospelujúcich neboli stanovené, a preto sa podávanie neodporúča.

### **Spôsob podávania**

***Len na intravenózne použitie.*** Výlučne na podanie intravenóznou injekciou prostredníctvom infúznej súpravy, po vhodnom riedení.

Použitie intratekálnou cestou je kontraindikované.

***Pokyny k riedeniu lieku pred podaním a iné zaobchádzanie, pozri časť 6.6.***

Liek Vinorelbine Accord sa môže podávať ako pomalý bolus (6 – 10 minút) po riedení v 20 – 50 ml bežného fyziologického roztoku alebo v 50 mg/ml (5 %) roztoku glukózy alebo ako krátka infúzia (20 – 30 minút) po riedení v 125 ml bežného fyziologického roztoku alebo v 50 mg/ml (5 %) roztoku glukózy.

- Po podaní musí vždy nasledovať podanie najmenej 250 ml bežného fyziologického roztoku na prepláchnutie žily.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Použitie intratekálnou cestou je kontraindikované
- Precitlivenosť na liečivo alebo iné alkaloidy z rodu Vinca alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Počet neutrofilov < 1 500/mm<sup>3</sup> alebo súbežná alebo nedávna závažná infekcia (počas posledných 2 týždňov)
- Počet krvných doštičiek menej ako 100 000/mm<sup>3</sup>
- Dojčenie (pozri časť 4.6)
- Ženy v plodnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).
- V kombinácii s vakcínou proti žltej zimnici (pozri časť 4.5)

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Osobitné upozornenia

Vinorelbín sa musí podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapie.

Vinorelbín sa môže podávať len intravenóznou cestou.

Vzhľadom na to, že hlavným rizikom spojeným s podávaním lieku Vinorelbine Accord je inhibícia hematopoetického systému, počas liečby je potrebné vykonávať dôkladné monitorovanie krvi

(stanovenie hladín hemoglobínu a počtu krvných doštičiek, neutrofilov a leukocytov, a to v prvý deň pred každým novým podaním).

Nežiaducou reakciou limitujúcou dávku je predovšetkým neutropénia. Tento účinok nie je kumulatívny, najvýraznejšie sa prejaví medzi 7. a 14. dňom po podaní a je rýchlo reverzibilný do 5 až 7 dní. Ak je počet neutrofilov nižší ako  $1\,500/\text{mm}^3$  a/alebo počet krvných doštičiek je nižší ako  $100\,000/\text{mm}^3$ , liečba sa má odložiť až do obnovy normálnych hodnôt.

Ak sú u pacientov prítomné prejavy alebo príznaky naznačujúce infekciu, má sa vykonať okamžité vyšetrenie.

#### Špeciálne opatrenia pri používaní

Je potrebné venovať osobitnú pozornosť pri predpisovaní tohto lieku pacientom s ischemickým ochorením srdca v anamnéze (pozri časť 4.8).

Farmakokinetika vinorelbínu nie je zmenená u pacientov, ktorí majú stredne závažné alebo závažné poškodenie pečene. Úpravu dávky v tejto špecifickej skupine pacientov, pozri časť 4.2.

Keďže existuje nízka úroveň renálneho klírensu, neexistuje žiadny dôvod z hľadiska farmakokinetiky pre zníženie dávky lieku Vinorelbine Accord u pacientov s poruchou obličiek. Pozri časť 4.2.

Liek Vinorelbine Accord sa nemá podávať súbežne s rádioterapiou, ak ožarované pole zahŕňa pečeň.

Tento liek je osobitne kontraindikovaný pri podaní vakcíny proti žltej zimnici. Neodporúča sa podávanie spolu so živými oslabenými vakcínami.

Podávanie lieku Vinorelbine Accord so silnými induktormi CYP3A4 si vyžaduje zvýšenú opatrnosť (pozri časť 4.5). Neodporúča sa podávanie spolu s fenytoínom (a inými cytotoxickými liekmi) a itakonazolom (rovnako ako všetkými ďalšími alkaloidmi z rodu Vinca).

Bezpodmienečne je potrebné vyhnúť sa akémukoľvek kontaktu s očami. Existuje riziko závažného podráždenia a dokonca ulcerácie rohovky, ak je liek vstreknutý pod tlakom. V prípade akéhokoľvek kontaktu sa oči musia ihneď vypláchnuť 9 mg/l roztokom chloridu sodného (0,9 %) a je potrebné vyhľadať pomoc očného lekára.

Na zníženie rizika bronchospazmu, predovšetkým pri podávaní súbežne s mitomycínom C, je potrebné zvážiť vhodné preventívne opatrenia. Ambulantne liečení pacienti musia byť informovaní, že v prípade dyspnoe musia vyhľadať pomoc lekára.

Intersticiálne ochorenie pľúc bolo hlásené častejšie u japonskej populácie. Z tohto dôvodu je potrebné venovať zvýšenú pozornosť tejto špecifickej populácii.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Časté interakcie s cytotoxickými liekmi:

Vzhľadom na zvýšené riziko trombóz v prípadoch nádorov je antikoagulačná liečba častá. Ak sa pacient lieči perorálnymi antikoagulanciami, frekvencia monitorovania medzinárodného normalizovaného pomeru (*international normalised ratio*, INR) sa musí zvýšiť v dôsledku vysokej intraindividuálnej variability zrážanlivosti krvi počas ochorenia a možnosti interakcie medzi perorálnymi antikoagulanciami a antineoplastickou chemoterapiou.

- Kontraindikované súbežné použitie:

Vakcína proti žltej zimnici: riziko smrteľného systémového ochorenia (pozri časť 4.3)

#### - Súbežné použitia, ktoré sa neodporúčajú:

Oslabené živé vakcíny (proti žltej zimnici, pozri kontraindikované súbežné použitie): riziko možného smrteľného systémového ochorenia. Toto riziko sa zvyšuje u pacientov s imunosupresiou spôsobenou základným ochorením. Kedykoľvek je to možné, odporúča sa použitie inaktivovaných vakcín (poliomyelitída). Pozri časť 4.4.

Fenytoín: riziko exacerbácie kŕčov v dôsledku zníženia gastrointestinálnej absorpcie fenytoínu cytotoxickým liekom alebo riziko zvýšenej toxicity alebo strata účinnosti cytotoxického lieku v dôsledku zvýšeného pečeneového metabolizmu spôsobeného fenytoínom.

- Súbežné použitia, ktoré je potrebné brať do úvahy:

Cyklosporín, takrolimus: nadmerná imunosupresia s rizikom lymfoproliferácie.

Špecifické interakcie s alkaloidmi z rodu Vinca:

- Súbežné použitia, ktoré sa neodporúčajú:

Itrakonazol: zvýšenie neurotoxicity alkaloidov z rodu Vinca v dôsledku zníženia ich pečenevého metabolizmu.

- Súbežné použitia, ktoré je potrebné brať do úvahy:

Mitomycín C: zvýšené riziko bronchospazmu a dyspnoe. Zriedkavo boli hlásené prípady intersticiálneho pľúcneho ochorenia.

Keďže alkaloidy z rodu Vinca sú známymi substrátmi P-glykoproteínu a neexistujú žiadne špecifické štúdie, je potrebná opatrnosť, keď sa liek Vinorelbine Accord používa v kombinácii so silnými modulátormi tohto membránového nosiča, Súbežné používanie s inhibítormi (napr. ritonavir, klaritromycín, cyklosporín, verapamil, chinidín) alebo induktormi (napr. si pozrite zoznam CYP3A4 induktorov) tohto transportného proteínu môže ovplyvniť koncentráciu vinorelbínu.

**Špecifické interakcie vinorelbínu:**

Kombinácia lieku Vinorelbine Accord s inými liekmi so známym toxickým účinkom na kostnú dreň môže zhoršiť nežiaduce účinky myelosupresívnych liekov.

Keďže sa na metabolizme lieku Vinorelbine Accord zúčastňuje najmä CYP3A4, kombinácia so silnými inhibítormi tohto izoenzýmu (napr. ketokonazol, itrakonazol, inhibítory HIV proteázy, erytromycín, klaritromycín, telitromycín, nefazodón) môžu zvýšiť sérové koncentrácie vinorelbínu a kombinácia so silnými induktormi tohto izoenzýmu (napr. rifampicín, fenytoín, fenobarbital, karbamazepín, ľubovník bodkovaný) môže znížiť sérové koncentrácie vinorelbínu.

Kombinácia lieku Vinorelbine Accord a cisplatiny ukazuje, že neexistuje žiadna vzájomná interakcia medzi farmakokinetickými parametrami počas jednotlivých liečebných cyklov. Avšak výskyt granulocytopenie spojenej s podávaním lieku Vinorelbine Accord v kombinácii s cisplatinou je vyšší ako pri používaní lieku Vinorelbine Accord v monoterapii.

Poukazovalo sa na zvýšený výskyt neutropénie 3./4. stupňa, keď sa intravenózne podávaný vinorelbín a lapatinib spájali v jednej klinickej štúdii fázy I. V tejto štúdii odporúčaná dávka intravenózne formy vinorelbínu v 3-týždňovom režime dávkovania v 1. a 8. deň bola 22,5 mg/m<sup>2</sup>, keď sa kombinovala s dennou dávkou lapatinibu 1 000 mg. Tento typ kombinácie je potrebné podávať so zvýšenou opatrnosťou.

## **4.6 Fertilita, gravidita a dojčenie**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití vinorelbínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryotoxicitu a teratogenicitu (pozri časť 5.3). Na základe výsledkov štúdií na zvieratách a farmakologického účinku lieku existuje podozrenie, že liek spôsobuje závažné vrodené chyby, keď sa podáva počas gravidity.

Vinorelbín sa z toho dôvodu nemá používať počas gravidity, iba ak očakávaný individuálny prínos jasne prevažuje nad potenciálnymi rizikami. Ženy nesmú otehotnieť počas liečby vinorelbínom.

V prípade vitálnej indikácie sa má vykonať lekárske vyšetrenie týkajúce sa rizika škodlivých účinkov pre dieťa pri liečbe gravidnej pacientky.

Ak dôjde k otehotneniu počas liečby, je potrebné zvážiť možnosť genetického poradenstva.

### Ženy v plodnom veku / antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na genotoxický potenciál vinorelbínu (pozri časť 5.3), ženy v plodnom veku majú používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby vinorelbínom a 7 mesiacov po ukončení liečby.

Muži majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby vinorelbínom a 4 mesiace po liečbe.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa liek vylučuje do materského mlieka. Vylučovanie vinorelbínu do mlieka nebolo hodnotené v štúdiách na zvieratách. Riziko pre dojčatá nemožno vylúčiť, preto sa dojčenie musí ukončiť pred začatím liečby vinorelbínom (pozri časť 4.3).

#### Fertilita

Vinorelbín môže mať genotoxické účinky. Preto sa mužom liečeným vinorelbínom neodporúča splodiť dieťa počas liečby a po dobu až 4 mesiacov po ukončení liečby. Je potrebné sa poradiť o možnosti uchovania spermií ešte pred liečbou vzhľadom k možnej ireverzibilnej neplodnosti spôsobenej liečbou vinorelbínom.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale na základe farmakodynamického profilu nemá vinorelbín vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Avšak u pacientov liečených vinorelbínom je nutná obozretnosť vzhľadom na niektoré nežiaduce účinky lieku.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce účinky hlásené ako viac než len ojedinelé prípady sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (nie je možné vypočítať na základe dostupných údajov), na základe konvencie frekvencií a klasifikácie orgánových systémov podľa MedDRA.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek sú útlm kostnej drene s neutropéniou, anémia, neurologické ochorenia, gastrointestinálna toxicita sprevádzaná nevoľnosťou, vracaním, stomatitídou a zápchou, prechodné zvýšenie hodnôt vo výsledkoch pečeňových testov, alopecia a lokálna flebitída.

Ďalšie nežiaduce reakcie zhromaždené zo skúseností po uvedení lieku na trh a klinických štúdií boli pridane podľa klasifikácie MedDRA s frekvenciou „neznáme“.

Podrobné informácie o nežiaducich účinkoch.

Účinky sú hlásené podľa klasifikácie WHO (stupeň 1 = G1, stupeň 2 = G2, stupeň 3 = G3, stupeň 4 = G4; stupeň 1 – 4 = G1 – 4; stupeň 1 – 2 = G1 – 2, stupeň 3 – 4 = G3 – 4).

#### Infekcie a nákazy

*Časté:* bakteriálne, vírusové alebo plesňové infekcie na rôznych miestach (dýchacie cesty, močové cesty, gastrointestinálny trakt atď.); mierne až stredne závažné a zvyčajne reverzibilné s vhodnou liečbou.

*Menej časté:* závažná sepsa niekedy so zlyhaním ďalších orgánov, septikémia.

*Veľmi zriedkavé:* komplikovaná septikémia, niekedy smrteľná.

*Neznáme:* neutropenická sepsa, neutropenická infekcia G3 – 4.

#### Poruchy krvi a lymfatického systému

*Veľmi časté:* útlm kostnej drene vedúci hlavne k neutropénii (G3: 24,3 %; G4: 27,8 %), reverzibilný do 5 až 7 dní a nie je kumulatívny postupom času; anémia (G3 – 4: 7,4 %)

*Časté:* trombocytopenia (G3 – 4: 2,5 %), môže sa objaviť, ale je len zriedkavo závažná.

*Neznáme:* febrilná neutropénia, pancytopenia, leukopénia G1 – 4.

#### Poruchy imunitného systému

*Neznáme:* systémové alergické reakcie, ako sú anafylaxia, anafylaktický šok alebo anafylaktoidné reakcie.

#### Poruchy endokrinného systému

*Neznáme:* syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (*Inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH)

#### Poruchy metabolizmu a výživy

*Zriedkavé:* závažná hyponatriémia

*Neznáme:* anorexia

#### Poruchy nervového systému

*Veľmi časté:* neurologické zmeny (G3 – 4: 2,7 %), vrátane straty hlbokých šľachových reflexov.

Po dlhodobej chemoterapii bola hlásená slabosť dolných končatín.

*Menej časté:* závažná parestézia so senzorickými a motorickými príznakmi. Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné.

*Neznáme:* bolesť hlavy, závraty, ataxia, syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie.

#### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

*Zriedkavé:* ischemické ochorenie srdca (angina pectoris, infarkt myokardu, niekedy smetelný).

*Veľmi zriedkavé:* tachykardia, búšenie srdca a poruchy srdcového rytmu.

*Neznáme:* zlyhanie srdca.

#### Poruchy ciev

*Menej časté:* hypotenzia, hypertenzia, sčervenenie a periférny chlad.

*Zriedkavé:* závažná hypotenzia, kolaps.

#### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

*Menej časté:* dýchavičnosť a bronchospazmus sa môžu objaviť v súvislosti s liečbou liekom Vinorelbine Accord ako aj s inými alkaloidmi z rodu Vinca.

*Zriedkavé:* boli hlásené prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, niekedy smrteľné.

*Neznáme:* kašeľ G1 – 2, syndróm akútnej respiračnej tiesne, niekedy smrteľný, pľúcna embólia.

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

*Veľmi časté:* stomatitída (G1 – 4: 15 % s liekom Vinorelbine Accord v monoterapii); nevoľnosť a vracanie (G3 – 4: 2,2 %); antiemetická liečba môže znížiť tento výskyt; zápcha je hlavným príznakom (G3 – 4: 2,7 %), ktorý zriedka progreduje do paralytického ilea pri liečbe liekom Vinorelbine Accord v monoterapii (G3 – 4: 4,1 %) a liekom Vinorelbine Accord v kombinácii s ďalšími chemoterapeutikami.

*Časté:* môže sa vyskytnúť hnačka, zvyčajne mierna až stredne závažná.

*Zriedkavé:* paralytický ileus, liečba sa môže znovu začať, keď je sa obnoví normálna priechodnosť čriev. Bola hlásená pankreatitída.

*Neznáme:* gastrointestinálne krvácanie, silná hnačka, bolesť brucha.

#### Poruchy pečene a žlčových ciest

*Veľmi časté:* hlásené bolo prechodné zvýšenie hodnôt vo výsledkoch pečeňových testov (G1 – 2) bez klinických príznakov (AST 27,6 % a ALT 29,3 %).

*Neznáme:* porucha funkcie pečene

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

*Veľmi časté:* môže sa vyskytnúť alopecia, zvyčajne mierna (G3 – 4: 4,1 % s liekom Vinorelbine Accord ako jediného chemoterapeutika).

*Zriedkavé:* generalizované kožné reakcie boli hlásené pri liečbe liekom Vinorelbine Accord.

*Neznáme:* syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, kožná hyperpigmentácia (serpentinna supravenózna hyperpigmentácia).

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

*Časté:* bolesti kĺbov, vrátane bolesti čeľuste; myalgia.

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

*Veľmi časté:* reakcie v mieste vpichu zahŕňajú erytém, pálivú bolesť, zafarbenie žíl a lokálnu flebitídu (G3 – 4: 3,7 % s liekom Vinorelbine Accord ako jediného chemoterapeutika).

*Časté:* asténia, únava, horúčka, bolesť na rôznych miestach, vrátane bolesti na hrudi a bolesti v mieste nádoru sa zaznamenali u pacientov liečených liekom Vinorelbine Accord.

*Zriedkavé:* bola hlásená lokálna nekróza. Správne umiestnenie intravenózneho ihly alebo katétra a bolusovej injekcie s následným prepláchnutím žily môže obmedziť tieto účinky.

*Neznáme:* zimnica G1 – 2.

#### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

*Neznáme:* strata hmotnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## 4.9 Predávkovanie

Príznaky

Predávkovanie liekom Vinorelbine Accord môže mať za následok hypopláziu kostnej drene, ktorá sa niekedy spája s infekciou, horúčkou a paralytickým ileom.

Núdzové postupy

Je potrebné prijať všeobecné podporné opatrenia v súvislosti s transfúziou krvi a liečbou širokospektrálnymi antibiotikami v závislosti od rozhodnutia lekára.

Antidotum

Neexistuje žiadne známe antidotum pri predávkovaní liekom Vinorelbine Accord.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

**Farmakoterapeutická skupina:** Cytostatiká. Rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá. Alkaloidy z rodu Vinca a ich analógy, ATC kód: L01CA04

Vinorelbín je cytostatikum zo skupiny alkaloidov z rodu Vinca, avšak na rozdiel od všetkých ostatných alkaloidov z rodu Vinca má vinorelbín zmenenú štruktúru v katarantínovej časti.

Na molekulárnej úrovni pôsobí na dynamickú rovnováhu tubulínu v mikrotubulárnom systéme bunky. Vinorelbín inhibuje polymerizáciu tubulínu a prednostne sa viaže na mitotické mikrotubuly, na axonálne mikrotubuly pôsobí až pri vysokých koncentráciách. Jeho schopnosť špiralizovať tubulín je nižšia než u vinkristínu. Vinorelbín blokuje mitózu vo fáze G2-M a spôsobuje usmrtenie bunky v interfáze alebo v nasledujúcom mitotickom delení.

Bezpečnosť a účinnosť vinorelbínu v pediatrickej populácii neboli doteraz úplne stanovené. Klinické údaje zo skúšaní fázy II s použitím intravenózneho vinorelbínu u 33 a 46 pediatrických pacientov s opakujúcimi sa solídnyimi nádormi, vrátane rabdomyosarkómu, iných sarkómov mäkkých tkanív, Ewingovho sarkómu, liposarkómu, synoviálneho sarkómu, fibrosarkómu, rakoviny centrálného nervového systému, osteosarkómu a neuroblastómu, pri dávkach 30 až 33,75 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň a 8. deň každé 3 týždne alebo raz týždenne po dobu 6 týždňov každých 8 týždňov, nevykazovali významnú klinickú aktivitu. Profil toxicity bol podobný ako u dospelých pacientov (pozri časť 4.2).

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre vinorelbínu boli testované v krvi.

## **Distribúcia**

Distribučný objem v rovnovážnom stave je veľký, v priemere  $21,2 \text{ l.kg}^{-1}$  (rozsah:  $7,5 - 39,7 \text{ l.kg}^{-1}$ ), čo naznačuje rozsiahlu distribúciu v tkanivách.

Väzba na plazmatické bielkoviny je nízka (13,5 %), ale na trombocyty je silná, 78 % z celkového vinorelbínu viazaného na krv bolo spojených s krvnými doštičkami a 4,8 % z celkového vinorelbínu viazaného na krv bolo spojených s lymfocytmi.

Dochádza k významnej absorpcii vinorelbínu do pľúc, a to na základe vyhodnotenia chirurgických biopsií pľúc, ktoré preukázali koncentrácie až 300-násobne vyššie než v sére. Žiadny vinorelbín nebol detegovaný v centrálnom nervovom systéme.

## **Biotransformácia**

Všetky metabolity vinorelbínu sú tvorené izoformou CYP3A4 cytochrómu P450, s výnimkou

4-O-deacetylvinorelbínu, ktorý je pravdepodobne tvorený pôsobením karboxylesteráz.

4-O-deacetylvinorelbín je jediný aktívny metabolit a hlavný metabolit zistený v krvi.

Neboli nájdené žiadne sulfátové a glukuronidové konjugáty.

## Eliminácia

Priemerný terminálny polčas eliminácie vinorelbínu je približne 40 hodín. Klírens krvi je vysoký, blízko prietoku krvi pečeňou. V priemere to je  $0,72 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$  (rozsah:  $0,32 - 1,26 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ ).

Renálny klírens je nízky ( $< 20 \%$  pri intravenózne podanej dávke) a pozostáva primárne z parentálnych zložiek.

Hlavnou eliminačnou cestou je hlavne eliminácia žľou, to sa týka metabolitov ako aj nezmeneného vinorelbínu, ktorý je hlavnou vylučovanou zlúčeninou.

## **Osobitné skupiny pacientov**

### Porucha obličiek alebo pečene

Vplyv zlyhania obličiek na dostupnosť vinorelbínu nebol hodnotený.

Avšak vzhľadom na nízky stupeň renálneho klírnsu, zníženie dávky nie je nutné v prípade zlyhania obličiek.

Prvá štúdia zaznamenala vplyv zlyhania pečene na farmakokinetiku vinorelbínu. Táto štúdia sa vykonala u pacientov s metastázami v pečeni z karcinómu prsníka a dospelo sa k záveru, že k zmenám v priemernej hodnote klírnsu vinorelbínu došlo len v prípade postihnutia pečene väčšieho ako 75 %.

Farmakokinetická štúdia fázy I s úpravou dávky sa vykonala u pacientov s rakovinou a zlyhaním pečene: 6 pacientov so stredne závažným zlyhaním (hodnota bilirubínu  $< 2 \times \text{ULN}$  (hornej hranice normy) a hodnota transamináz  $< 5 \times \text{ULN}$ ) liečených dávkami do  $25 \text{ mg/m}^2$  a 8 pacientov so závažným zlyhaním (hodnota bilirubínu  $> 2 \times \text{ULN}$  a/alebo hodnota transamináz  $> 5 \times \text{ULN}$ ) liečených dávkami do  $20 \text{ mg/m}^2$ . Priemerná hodnota celkového klírnsu v oboch podskupinách pacientov bola podobná ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. Z tohto dôvodu farmakokinetika vinorelbínu nie je zmenená u pacientov, ktorí majú stredne závažné alebo závažné zlyhanie pečene.

Avšak ako preventívne opatrenie sa odporúča znížená dávka  $20 \text{ mg/m}^2$  a starostlivé sledovanie hematologických parametrov u pacientov so závažným zlyhaním pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

**Starší pacienti:** V štúdiu uskutočnenej s liekom Vinorelbine Accord u starších pacientov (vo veku  $\geq 70$  rokov) s nemalobunkovým karcinómom pľúc (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) sa preukázalo, že farmakokinetika vinorelbínu sa vplyvom veku nemení. Keďže sú však pacienti vo vyššom veku slabší, pri zvyšovaní dávky lieku Vinorelbine Accord je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Bol preukázaný silný vzťah medzi expozíciou krvi a znížením počtu PMN (polymorfonukleárne leukocyty) alebo leukocytov.



### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Limitujúcou toxicitou pri zvieratách je útlm kostnej drene. V štúdiách na zvieratách vinorelbín indukoval aneuploidiu a polyploidiu.

Predpokladá sa, že vinorelbín môže spôsobiť genotoxické účinky u ľudí (indukcia aneuploidie a polyploidie).

Výsledky štúdií karcinogénneho potenciálu na myšiach a potkanoch boli síce negatívne, ale testovali sa iba nízke dávky.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách sa účinky pozorovali pri subterapeutických dávkach. Pozorovala sa embryotoxicita a fetotoxicita, ako je retardácia intrauterinného rastu a oneskorená osifikácia. Teratogenicita (fúzia stavcov chrbtice, chýbajúce rebrá) sa pozorovala pri dávkach toxických pre matku. Okrem toho sa znížila spermatogenéza, sekrécia prostaty a semenných mechúrikov, ale plodnosť sa pri potkanoch neznížila.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

voda na injekcie

### 6.2 Inkompatibility

- Vinorelbine Accord sa nesmie riediť s alkalickými roztokmi (riziko zrážania).
- Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené balenie: 2 roky

*Čas použiteľnosti po zriedení*

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska, ak spôsob otvorenia/riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite po zriedení. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní bude zodpovedný používateľ.

Neuchovávajú v mrazničke.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajú v mrazničke.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liek Vinorelbine Accord sa dodáva v injekčných liekovkách zo skla Typu I s brómbutylovou gumovou zátkou a modrým hliníkovým vyklápacím uzáverom.

Liek Vinorelbine Accord je dostupný ako:

Injekčná liekovka – 1 kus – 1 ml

Injekčná liekovka – 1 kus – 5 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Prípravu a podanie lieku Vinorelbine Accord môže vykonať len vyškolený personál. Je potrebné prijať také opatrenia, aby sa zabránilo kontaktu personálu s daným liekom počas tehotenstva.

Je potrebné používať vhodné bezpečnostné vybavenie, ochranu očí, jednorazové rukavice, tvárovú masku a jednorazovú zásteru. Injekčné striekačky a infúzne súpravy sa majú zostaviť opatrne, aby sa zabránilo úniku lieku (odporúča sa použitie Luer lock koncovky). S výlučkami a zvratkami sa musí zaobchádzať opatrne.

Rozliate a uniknuté časti sa musia utrieť. Je potrebné bezpodmienečne zabrániť akémukoľvek kontaktu s očami. Ak dôjde k akémukoľvek kontaktu, je potrebné ihneď vypláchnuť oko bežným fyziologickým roztokom. Po dokončení prípravy je potrebné všetky exponované povrchy dôkladne očistiť a umyť si ruky a tvár. Neexistuje žiadna inkompatibilita medzi liekom Vinorelbine Accord a sklenenými injekčnými liekovkami, PVC alebo vinylacetátovými vakmi alebo infúznymi súpravami s PVC hadičkami. Liek Vinorelbine Accord sa môže podávať ako pomalý bolus (6 – 10 minút) po riedení v 20 – 50 ml bežného fyziologického roztoku alebo v 50 mg/ml (5 %) roztoku glukózy alebo ako krátka infúzia (20 – 30 minút) po riedení v 25 ml bežného fyziologického roztoku alebo v 50 mg/ml (5 %) roztoku glukózy. Po podaní musí vždy nasledovať podanie najmenej 250 ml bežného fyziologického roztoku na prepláchnutie žily.

Liek Vinorelbine Accord sa môže podávať len intravenózne. Je veľmi dôležité sa ubezpečiť, že kanyla je presne umiestnená do žily ešte pred podaním injekcie. Ak sa liek Vinorelbine Accord infiltruje do okolitého tkaniva pri intravenóznom podaní, môže dôjsť k výraznému podráždeniu. V takomto prípade je potrebné podávanie injekcie zastaviť, žilu prepláchnuť bežným fyziologickým roztokom a zvyšok dávky sa má podať do inej žily. V prípade extravazácie je potrebné podať intravenózne glukokortikoidy, aby sa znížilo riziko flebitídy.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Taśmowa 7  
02-677 Varšava  
Poľsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0479/16-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21.11.2016  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 05.01.2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2026