

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vinorelbine medac 20 mg mäkké kapsuly
Vinorelbine medac 30 mg mäkké kapsuly
Vinorelbine medac 80 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá mäkká kapsula obsahuje vinorelbínium-tartarát, čo zodpovedá 20 mg vinorelbínu
Každá mäkká kapsula obsahuje vinorelbínium-tartarát, čo zodpovedá 30 mg vinorelbínu
Každá mäkká kapsula obsahuje vinorelbínium-tartarát, čo zodpovedá 80 mg vinorelbínu

Pomocné látky so známym účinkom

Každá mäkká kapsula obsahujúca 20 mg vinorelbínu obsahuje 10,54 mg sorbitolu.
Každá mäkká kapsula obsahujúca 30 mg vinorelbínu obsahuje 15,96 mg sorbitolu.
Každá mäkká kapsula obsahujúca 80 mg vinorelbínu obsahuje 29,35 mg sorbitolu.

Každá mäkká kapsula obsahujúca 20 mg vinorelbínu obsahuje 5 mg etanolu.
Každá mäkká kapsula obsahujúca 30 mg vinorelbínu obsahuje 7,5 mg etanolu.
Každá mäkká kapsula obsahujúca 80 mg vinorelbínu obsahuje 20 mg etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkké kapsuly

20 mg mäkká kapsula: Oválna svetlohnedá mäkká kapsula s veľkosťou 9,0 x 7,0 mm s čiernym vytlačeným nápisom „20“ na povrchu

30 mg mäkká kapsula: Podlhovastá ružová mäkká kapsula s veľkosťou 15,0 mm x 6,0 mm s čiernym vytlačeným nápisom „30“ na povrchu

80 mg mäkká kapsula: Podlhovastá svetložltá mäkká kapsula s veľkosťou 20,0 mm x 8,0 mm s čiernym vytlačeným nápisom „80“ na povrchu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nemalobunkový karcinóm pľúc
Pokročilý karcinóm prsníka

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

U dospelých pacientov

- Pri monoterapii je odporúčaný režim:

Prvé tri podania

60 mg/m² plochy povrchu tela, podávané raz týždenne.

Ďalšie podania

Po treťom podaní sa odporúča zvýšiť dávku lieku Vinorelbine medac na 80 mg/m² raz týždenne s výnimkou pacientov, u ktorých počet neutrofilov klesol jedenkrát na menej ako 500/mm³ alebo viac ako jedenkrát na 500 až 1 000/mm³ počas prvých troch podaní pri dávke 60 mg/m².

Počet neutrofilov počas prvých 3 podaní dávky 60 mg/m ² /týždeň	Neutrofilý > 1 000	Neutrofilý ≥ 500 až < 1 000 (1 epizóda)	Neutrofilý ≥ 500 až < 1 000 (2 epizódy)	Neutrofilý < 500
Odporúčaná dávka od 4. podania	80	80	60	60

Úprava dávky

V prípade akéhokoľvek plánovaného podania v dávke 80 mg/m², ak je počet neutrofilov nižší ako 500/mm³ alebo viac ako jedenkrát 500 až 1 000/mm³, sa má podanie oddialiť až do obnovy normálneho počtu a dávka sa má znížiť z 80 na 60 mg/m² týždenne počas 3 nasledujúcich podaní.

Počet neutrofilov po 4. podaní dávky 80 mg/m ² /týždeň	Neutrofilý > 1 000	Neutrofilý ≥ 500 až < 1 000 (1 epizóda)	Neutrofilý ≥ 500 až < 1 000 (2 epizódy)	Neutrofilý < 500
Odporúčaná dávka od ďalšieho podania	80		60	

Podľa pravidiel, ktoré boli definované pre prvé 3 podania, je možné znova zvýšiť dávku zo 60 na 80 mg/m² týždenne, ak počet neutrofilov neklesol pod 500/mm³ alebo viac ako jedenkrát na 500 až 1 000/mm³ počas 3 podaní v dávke 60 mg/m².

- Pri kombinovaných režimoch sa dávka a schéma podávania prispôbia protokolu liečby

Na základe klinických štúdií sa preukázalo, že perorálna dávka 80 mg/m² zodpovedá dávke 30 mg/m² i.v. formy a dávka 60 mg/m² zodpovedá dávke 25 mg/m².

To je základ pre kombinované režimy pri striedaní i.v. a perorálnej formy na zlepšenie pohodlia pacienta.

Pri kombinovaných režimoch sa dávka a schéma prispôbia protokolu liečby.

Ani u pacientov s plochou povrchu tela (BSA, body surface area) ≥ 2 m² nemá celková dávka nikdy prekročiť 120 mg týždenne pri dávke 60 mg/m² a 160 mg týždenne pri dávke 80 mg/m².

Podávanie

Vinorelbine medac sa musí podávať výlučne perorálnou cestou.

Kapsuly Vinorelbine medac sa majú prehltnúť a zapíť vodou bez žuvania alebo cmúľania kapsuly, pretože tekutina vnútri je dráždivá a môže byť škodlivá, ak sa dostane do kontaktu s kožou, očami alebo sliznicou. Odporúča sa užívať kapsulu s malým množstvom jedla.

Podávanie u starších osôb

Na základe klinických skúseností sa nezistili výrazné rozdiely u starších pacientov, pokiaľ ide o mieru odpovede, hoci nemožno vylúčiť väčšiu citlivosť u niektorých z týchto pacientov. Vek nemení farmakokinetiku vinorelbínu (pozri časť 5.2).

Podávanie u detí

Bezpečnosť a účinnosť u detí neboli stanovené a podávanie sa preto neodporúča (pozri časť 5.1).

Podávanie u pacientov s nedostatočnosťou pečene

Vinorelbín sa môže podávať u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (hladina bilirubínu $< 1,5 \times$ horná hranica normy (ULN, upper limit of normal) a ALT a/alebo AST $1,5$ až $2,5 \times$ ULN) v štandardnej dávke $60 \text{ mg/m}^2/\text{týždeň}$. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (hladina bilirubínu $1,5$ až $3 \times$ ULN, nezávisle od ALT a AST) sa Vinorelbine medac musí podávať v dávke $50 \text{ mg/m}^2/\text{týždeň}$. Podávanie vinorelbínu pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča, pretože nie sú k dispozícii dostatočné údaje o tejto populácii na určenie farmakokinetiky, účinnosti a bezpečnosti (pozri časti 4.4, 5.2).

Podávanie u pacientov s nedostatočnosťou obličiek

Vzhľadom na renálnu exkréciu v malej miere nie je farmakokineticky odôvodnené znížiť dávku lieku Vinorelbine medac u pacientov so závažnou nedostatočnosťou obličiek (pozri časti 4.4, 5.2).

Musia sa dodržiavať špecifické pokyny na podávanie vinorelbínu (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na vinorelbín alebo iné alkaloidy z rodu Vinca alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ochorenie výrazne ovplyvňujúce absorpciu.
- Rozsiahla chirurgická resekcia žalúdka alebo tenkého čreva v minulosti.
- Počet neutrofilov $< 1\,500/\text{mm}^3$, alebo závažná súčasná alebo nedávna (do 2 týždňov) infekcia.
- Počet krvných doštičiek $< 100\,000/\text{mm}^3$.
- Laktácia (pozri časť 4.6).
- Pacienti, ktorí potrebujú dlhodobú liečbu kyslíkom.
- V kombinácii s vakcínou proti žltej zimnici (pozri časť 4.5)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Vinorelbine medac má predpisovať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapie so zariadeniami na monitorovanie cytotoxických liekov.

Ak pacient kapsulu omylom žuje alebo cmúľa, tekutina v kapsuli je dráždivá.

Je potrebné vypláchnuť ústa vodou alebo prednostne normálnym soľným roztokom.

V prípade otvorenia alebo poškodenia kapsuly je tekutý obsah dráždivý, a preto môže spôsobiť poškodenie, ak sa dostane do kontaktu s kožou, sliznicou alebo očami. Poškodené kapsuly sa nemajú prehĺtať a je potrebné vrátiť ich do lekárne alebo lekárovi na náležitú likvidáciu. Ak dôjde k akémukoľvek kontaktu, je potrebné okamžite dôkladne umyť zasiahnuté miesto vodou alebo prednostne normálnym soľným roztokom.

V prípade vracania do niekoľkých hodín po užití lieku nikdy neopakujte podanie tejto dávky. Výskyt vracania môže znížiť podporná liečba, napríklad antagonisty 5HT_3 (napr. ondansetron, granisetron) (pozri časť 4.5).

Vinorelbine medac je spojený s vyšším výskytom nauzey/vracania ako i.v. forma lieku. Odporúča sa primárna profylaxia antiemetikami.

Vzhľadom na obsah sorbitolu nemajú pacienti so zriedkavými dedičnými problémami s intoleranciou fruktózy kapsuly užívať.

Tento liek obsahuje malé množstvo etanolu (alkohol), menej ako 100 mg v dávke.

Počas liečby sa musí vykonávať dôkladné hematologické monitorovanie (určenie hladiny hemoglobínu a počtu leukocytov, neutrofilov a krvných doštičiek v deň každého nového podania).

Dávkovanie sa má určiť podľa hematologického stavu.

- 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 oddialiť až do obnovy normálneho počtu.
- Zvýšenie dávky zo 60 na 80 mg/m² týždenne po treťom podaní, pozri časť 4.2.
- V prípade podania v dávke 80 mg/m², ak je počet neutrofilov nižší ako $500/\text{mm}^3$ alebo viac ako jedenkrát 500 až $1\,000/\text{mm}^3$, sa má podanie nielen oddialiť, ale má sa tiež znížiť dávka na 60 mg/m² týždenne. Je možné znova zvýšiť dávku zo 60 na 80 mg/m² týždenne; pozri časť 4.2.

Počas klinických skúšaní, keď sa liečba začala dávkou 80 mg/m², sa u niekoľkých pacientov vyvinuli nadmerné neutropenické komplikácie vrátane komplikácií u pacientov so zlým stavom výkonnosti. Preto sa odporúča, aby sa začiatková dávka 60 mg/m² zvýšila na 80 mg/m², ak je dávka znášaná, ako je opísané v časti 4.2.

Ak sa u pacientov vyskytnú prejavy alebo príznaky naznačujúce infekciu, je potrebné urýchlene vykonať vyšetrenie.

Osobitné opatrenia pri používaní

Je potrebné venovať osobitnú pozornosť pri predpisovaní lieku pacientom

- s anamnézou ischemickej choroby srdca (pozri časť 4.8),
- so slabým stavom výkonnosti.

Vinorelbín sa nemá podávať súbežne s rádioterapiou, ak oblasť liečby zahŕňa pečeň.

Tento liek je špecificky kontraindikovaný s vakcínou proti žltej zimnici a jeho súbežné použitie s inými živými atenuovanými vakcínami sa neodporúča. Pri kombinácii lieku Vinorelbine medac a silných inhibítorov alebo induktorov CYP3A4 (pozri časť 4.5) je potrebná opatrnosť a kombinácia lieku s fenytoínom (ako v prípade všetkých cytotoxických liekov) a s itakonazolom (ako v prípade všetkých alkaloidov z rodu Vinca) sa neodporúča.

Kapsuly Vinorelbine medac sa skúmali u pacientov s poruchou funkcie pečene v týchto dávkovaniach:

- 60 mg/m² u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (hladina bilirubínu $< 1,5 \times \text{ULN}$ a ALT a/alebo AST $1,5$ až $2,5 \times \text{ULN}$);
- 50 mg/m² u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (hladina bilirubínu $1,5$ až $3 \times \text{ULN}$, nezávisle od hladiny ALT a AST).

Bezpečnosť a farmakokinetika vinorelbínu sa u týchto pacientov nezmenili pri testovaných dávkovaniach. Kapsuly Vinorelbine medac sa neskúmali u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, preto sa použitie u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.1, 5.2).

Vzhľadom na nízku úroveň renálnej exkrécie nie je farmakokineticky odôvodnené znížiť dávku lieku Vinorelbine medac u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.1, 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie spoločné pre všetky cytotoxické lieky:

Vzhľadom na zvýšenie rizika trombózy v prípade nádorových ochorení sa často používa antikoagulačná liečba. Keď sa rozhoduje o liečbe pacienta perorálnymi antikoagulanciami, frekvencia monitorovania INR (International Normalised Ratio, medzinárodný normalizovaný pomer) má byť zvýšená vzhľadom na vysokú intraindividuálnu variabilitu koagulability počas ochorení a možnosť interakcie medzi perorálnymi antikoagulanciami a protirakovinovou chemoterapiou.

Kontraindikované súbežné použitie:

Vakcína proti žltej zimnici: riziko smrteľného systémového ochorenia súvisiaceho s vakcínou.

Neodporúčané súbežné použitie:

Živé atenuované vakcíny (pokiaľ ide o vakcínu proti žltej zimnici, pozri „Kontraindikované súbežné použitie“): riziko systémového ochorenia súvisiaceho s vakcínou, potenciálne smrteľné. Toto riziko je zvýšené u pacientov, ktorí už majú utlmený imunitný systém v dôsledku základného ochorenia. Odporúča sa použiť inaktivovanú vakcínu, ak existuje (poliomyelitída).

Fenytoín: riziko exacerbácie záchvatov v dôsledku zníženia absorpcie fenytoínu v tráviacom trakte spôsobeného cytotoxickým liekom, alebo strata účinnosti cytotoxického lieku v dôsledku zvýšeného hepatálneho metabolizmu vyvolaného fenytoínom.

- **Súbežné použitie, ktoré treba vziať do úvahy:**

Cyklosporín, takrolimus: nadmerný útlm imunitného systému s rizikom lymfoproliferácie.

Interakcie špecifické pre alkaloidy z rodu Vinca:

Neodporúčané súbežné použitie:

Itrakonazol: zvýšená neurotoxicita alkaloidov z rodu Vinca v dôsledku zníženia ich metabolizmu v pečeni.

Súbežné použitie, ktoré treba vziať do úvahy:

Mitomycín C: riziko bronchospazmov a dyspnoe je zvýšené, v zriedkavých prípadoch sa pozorovala intersticiálna pneumonitída.

- Keďže je známe, že alkaloidy z rodu Vinca sú substrátmi pre P-glykoproteín, a keďže sa nevykonala konkrétna štúdia, pri kombinovaní lieku Vinorelbine medac so silnými modulátormi tohto membránového transportéra je potrebná opatrnosť.

Interakcie špecifické pre vinorelbín:

Je pravdepodobné, že kombinácia lieku Vinorelbine medac s inými liekmi so známou toxicitou pre kostnú dreň zhorší myelosupresívne nežiaduce účinky.

Nepozorovala sa vzájomná farmakokinetická interakcia pri kombinovaní vinorelbínu s cisplatinou počas niekoľkých cyklov liečby. Výskyt granulocytopenie spojený s vinorelbínom v kombinácii s cisplatinou bol však vyšší ako výskyt spojený s vinorelbínom podávaným v monoterapii.

Nepozorovala sa klinicky významná farmakokinetická interakcia pri kombinácii lieku Vinorelbine medac s niekoľkými inými chemoterapeutickými liekmi (paklitaxel, docetaxel, kapecitabín a perorálny cyklofosamid).

Keďže CYP 3A4 sa podieľa najmä na metabolizme vinorelbínu, kombinácia so silnými inhibítormi tohto izoenzýmu (napr. ketokonazol, itraconazol) by mohla zvýšiť koncentráciu vinorelbínu v krvi a kombinácia so silnými induktormi tohto izoenzýmu (napr. rifampicín, fenytoín) by mohla znížiť koncentráciu vinorelbínu v krvi.

Antiemetiká ako antagonisty 5HT₃ (napr. ondansetron, granisetron) nemenia farmakokinetiku lieku Vinorelbine medac mäkké kapsuly (pozri časť 4.4).

V jednej klinickej štúdii v 1. fáze sa pozoroval zvýšený výskyt neutropénie 3./4. stupňa pri intravenóznom podávaní vinorelbínu a lapatinibu. Odporúčaná dávka intravenózne formy vinorelbínu v tejto štúdii v 3-týždňovej schéme na 1. deň a 8. deň bola 22,5 mg/m² v kombinácii s lapatinibom v dávke 1 000 mg podávaným každý deň. Tento typ kombinácie sa má podávať opatrne.

Jedlo nemení farmakokinetiku vinorelbínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití vinorelbínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryotoxickú a teratogénnu (pozri časť 5.3). Na základe výsledkov štúdií na zvieratách a farmakologického pôsobenia lieku existuje potenciálne riziko embryonálnych a fetálnych abnormalít.

Vinorelbín sa preto nemá používať počas gravidity, ak individuálny očakávaný prínos zjavne neprevyšuje potenciálne riziká. Ak počas liečby dôjde ku gravidite, pacientku je potrebné informovať o rizikách pre nenarodené dieťa a musí byť pozorne monitorovaná. Je potrebné zvážiť možnosť genetického poradenstva.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a do 3 mesiacov po liečbe.

Dojčenie

Nie je známe, či sa vinorelbín vylučuje do ľudského mlieka.

V štúdiách na zvieratách sa neskúmalo vylučovanie vinorelbínu do mlieka.

Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené, preto sa dojčenie musí pred začatím liečby liekom Vinorelbine medac ukončiť (pozri časť 4.3).

Fertilita

Mužom liečeným liekom Vinorelbine medac sa neodporúča splodiť dieťa počas liečby a minimálne do 3 mesiacov po liečbe (pozri časť 4.3). Pred liečbou je potrebné poradiť sa o konzervovaní spermií vzhľadom na pravdepodobnosť nezvratnej infertility v dôsledku liečby vinorelbínom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonalí sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje, ale na základe farmakodynamického profilu vinorelbín nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. U pacientov liečených vinorelbínom je však potrebná opatrnosť vzhľadom na určité nežiaduce účinky lieku (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Celková hlásená frekvencia nežiaducich účinkov sa určila na základe klinických štúdií zahŕňajúcich 316 pacientov (132 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc a 184 pacientov s karcinómom prsníka), ktorí dostávali odporúčaný režim lieku Vinorelbine medac (prvé tri podania v dávke 60 mg/m²/týždeň a následne v dávke 80 mg/m²/týždeň).

Ďalej sú uvedené hlásené nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Boli pridané ďalšie spoločné nežiaduce reakcie zo skúseností po uvedení lieku na trh a klinických skúšaní podľa klasifikácie MedDRA s frekvenciou „neznáme“.

Reakcie boli opísané pomocou kritérií bežnej toxicity Národného onkologického ústavu (*National Cancer Institute* – NCI).

Veľmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé	< 1/10 000
Neznáme	Z dostupných údajov

Nežiaduce účinky hlásené pri použití lieku Vinorelbine medac mäkké kapsuly:

Skúsenosti pred uvedením lieku na trh:

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek sú útlm kostnej drene s neutropéniou, anémiou a trombocytopéniou, gastrointestinálna toxicita s nauzeou, vracaním, hnačkou, stomatitídou a zápchou. Veľmi často boli hlásené aj únava a horúčka.

Skúsenosti po uvedení lieku na trh:

Vinorelbine medac mäkká kapsula sa používa ako jeden liek alebo v kombinácii s inými liekmi chemoterapeutickej alebo cielenej liečby, ako je cisplatina alebo kapecitabín.

Najčastejšie ovplyvnené triedy orgánových systémov počas skúseností po uvedení lieku na trh sú: Poruchy krvi a lymfatického systému, Poruchy gastrointestinálneho traktu a Celkové poruchy a reakcie v mieste podania. Táto informácia je v súlade so skúsenosťami pred uvedením lieku na trh.

Infekcie a nákazy

Veľmi časté:	Bakteriálne, vírusové alebo mykotické infekcie bez neutropénie na rôznych miestach, 1. až 4. stupeň: 12,7 %; 3./4. stupeň: 4,4 %
Časté:	Bakteriálne, vírusové alebo mykotické infekcie v dôsledku útlmu kostnej drene a/alebo poruchy imunitného systému (neutropenické infekcie) sú zvyčajne reverzibilné po príslušnej liečbe Neutropenická infekcia 3./4. stupňa: 3,5 %
Neznáme:	Neutropenická sepsa Komplikovaná septikémia, niekedy smrteľná Závažná sepsa, niekedy so zlyhávaním iných orgánov Septikémia

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté:	Útlm kostnej drene vedúci najmä k neutropénii 1. až 4. stupňa: 71,5 %; 3. stupeň: 21,8 %; 4. stupeň: 25,9 %, je to reverzibilné a je to dávka obmedzujúca toxicitu. Leukopénia 1. až 4. stupňa: 70,6 %; 3. stupeň: 24,7 %; 4. stupeň: 6 % Anémia 1. až 4. stupňa: 67,4 %; 3./4. stupeň: 3,8 % Trombocytopénia 1./2. stupňa: 10,8 %
Časté:	Neutropénia 4. stupňa spojená s horúčkou nad 38 °C vrátane febrilnej neutropénie: 2,8 %
Neznáme:	Trombocytopénia 3./4. stupňa Pancytopenia

Poruchy endokrinného systému

Neznáme:	Neprimeraná sekrécia antidiuretického hormónu (SIADH)
----------	---

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté:	Anorexia 1./2. stupňa: 34,5 %; 3./4. stupeň: 4,1 %
Neznáme:	Závažná hyponatriémia

Psychické poruchy

Časté:	Insomnia 1./2. stupňa: 2,8 %
--------	------------------------------

Poruchy nervového systému

Veľmi časté:	Neurosenzorické poruchy 1./2. stupňa: 11,1 %, boli zvyčajne obmedzené na stratu šľachových reflexov, občas závažné
Časté:	Neuromotorické poruchy 1. až 4. stupňa: 9,2 %; 3./4. stupeň: 1,3 % Bolesť hlavy: 1. až 4. stupeň: 4,1 %, 3./4. stupeň: 0,6 % Závrat: 1. až 4. stupeň: 6 %; 3./4. stupeň: 0,6 % Poruchy chuti: 1./2. stupeň: 3,8 %
Menej časté:	Ataxia 3. stupňa: 0,3 %

Poruchy oka

Časté: Porucha videnia 1./2. stupňa: 1,3 %

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: Zlyhávanie srdca, srdcová dysrhythmia

Neznáme: Infarkt myokardu u pacientov s chorobou srdca v lekárskej anamnéze alebo so srdcovými rizikovými faktormi

Poruchy ciev

Časté: Artérová hypertenzia 1. až 4. stupňa: 2,5 %; 3./4. stupeň: 0,3 %
Artérová hypotenzia 1. až 4. stupňa: 2,2 %; 3./4. stupeň: 0,6 %

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: Dyspnoe 1. až 4. stupňa: 2,8 %; 3./4. stupeň: 0,3 %.
Kašeľ: 1./2. stupeň: 2,8 %

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: Nauzea 1. až 4. stupňa: 74,7 %; 3./4. stupeň: 7,3 %;
Vracanie 1. až 4. stupňa: 54,7 %; 3./4. stupeň: 6,3 %; výskyt nauzey a vracania môže znížiť podporná liečba (napríklad perorálne setrony)
Hnačka 1. až 4. stupňa: 49,7 %; 3./4. stupeň: 5,7 %
Stomatitída 1. až 4. stupňa: 10,4 %; 3./4. stupeň: 0,9 %
Abdominálna bolesť: 1. až 4. stupeň: 14,2 %
Zápcha 1. až 4. stupňa: 19 %; 3./4. stupeň: 0,9 % U pacientov s predchádzajúcou anamnézou zápchy a/alebo u pacientov, ktorí dostávali súbežnú liečbu morfinom alebo mimetikami morfinu, môže byť vhodné predpísanie laxatív.
Žalúdočné poruchy: 1. až 4. stupeň: 11,7 %
Časté: Ezofagitída 1. až 3. stupňa: 3,8 %; 3. stupeň: 0,3 %
Dysfágia: 1./2. stupeň: 2,3 %
Menej časté: Paralytický ileus 3./4. stupňa: 0,9 % [vo výnimočných prípadoch smrteľný], liečba sa môže znova začať po obnove normálnej pohyblivosti čriev
Neznáme: Gastrointestinálne krvácanie

Poruchy pečene a žľazových ciest

Časté: Poruchy pečene: 1./2. stupeň: 1,3 %
Neznáme: Prechodne zvýšené testy na funkciu pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: Môže sa vyskytnúť alopecia, zvyčajne mierna, 1./2. stupeň: 29,4 %
Časté: Kožné reakcie 1./2. stupňa: 5,7 %

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: Artralgia vrátane bolesti čelúste
Myalgia 1. až 4. stupňa: 7 %, 3./4. stupeň: 0,3 %

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: Dyziúria 1./2. stupňa: 1,6 %
Iný urogenitálny symptóm 1./2. stupňa: 1,9 %

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: Únava/nevoľnosť 1. až 4. stupňa: 36,7 %; 3./4. stupeň: 8,5 %
Horúčka 1. až 4. stupňa: 13,0 %, 3./4. stupeň: 12,1 %
Časté: Bolesť vrátane bolesti na mieste nádoru 1. až 4. stupňa: 3,8 %, 3./4. stupeň: 0,6 %
Zimnica: 1./2. stupeň: 3,8 %

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Veľmi časté: Úbytok hmotnosti 1. až 4. stupňa: 25 %, 3./4. stupeň: 0,3 %
Časté: Prírastok hmotnosti 1./2. stupňa: 1,3 %

Pre intravenóznú formu vinorelbínu boli hlásené tieto ďalšie nežiaduce reakcie na liek: systémové alergické reakcie, závažné parestézie, slabosť dolných končatín, poruchy srdcového rytmu, sčervenanie, chlad v periférnych častiach tela, kolaps, angína pectoris, bronchospazmus, intersticiálna pneumopatia, pankreatitída, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie. Syndróm akútnej respiračnej tiesne.

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

Symptómy

Predávkovanie liekom Vinorelbine medac mäkké kapsuly by mohlo viesť k hypoplázii kostnej drene, ktorá je niekedy spojená s infekciou a horúčkou, k paralytickému ileu a poruchám pečene.

Núdzový postup

Je potrebné zaviesť všeobecné podporné opatrenia spolu s transfúziou krvi, rastovými faktormi a liečbou širokospektrálnymi antibiotikami, ak to lekár považuje za potrebné. Odporúča sa pozorne sledovať funkciu pečene.

Antidotum

Na predávkovanie liekom Vinorelbine medac nie je k dispozícii žiadne známe antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: alkaloidy z rodu Vinca (zimozeleň) a ich analógy
ATC kód: L01CA04

Mechanizmus účinku

Vinorelbine medac je antineoplastický liek zo skupiny alkaloidov z rodu Vinca, ale na rozdiel od všetkých iných alkaloidov z rodu Vinca je katarantínová časť vinorelbínu štrukturálne modifikovaná. Na molekulárnej úrovni pôsobí na dynamickú rovnováhu tubulínu v mikrotubulárnom aparáte bunky. Inhibuje polymerizáciu tubulínu a prednostne sa viaže na mitotické mikrotubuly, čo ovplyvňuje axonálne mikrotubuly len vo vysokých koncentráciách. Indukcia špiralizácie tubulínu je nižšia ako v prípade vinkristínu.

Vinorelbín blokuje mitózu vo fáze G2-M, čo spôsobuje bunkovú smrť v interfáze alebo pri nasledujúcej mitóze.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Vinorelbine medac u pediatrických pacientov neboli stanovené. Klinické údaje z dvoch štúdií v 2. fáze s jednou skupinou s použitím intravenózneho vinorelbínu u 33 a 46 pediatrických pacientov s rekurentnými solídnyimi nádormi vrátane rhabdomyosarkómu, iného sarkómu mäkkého tkaniva, Ewingovho sarkómu, liposarkómu, synoviálneho sarkómu, fibrosarkómu, rakoviny centrálneho nervového systému, osteosarkómu a neuroblastómu v dávkach 30 až 33,75 mg/m² v 1. deň a 8. deň každé 3 týždne alebo raz týždenne počas 6 týždňov každých 8 týždňov

nepreukázali významný klinický účinok. Profil toxicity bol podobný ako v prípade dospelých pacientov (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Boli vyhodnotené farmakokinetické parametre vinorelbínu v krvi.

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa vinorelbín rýchlo absorbuje a T_{max} sa dosiahne do 1,5 až 3 hodín s maximálnou koncentráciou (C_{max}) v krvi približne 130 ng/ml po dávke 80 mg/m². Absolútna biologická dostupnosť je približne 40 % a súbežný príjem jedla nemení expozíciu vinorelbínu.

Perorálny vinorelbín v dávke 60 a 80 mg/m² vedie k porovnateľnej expozícii v krvi, ako sa dosahuje pri podávaní intravenózneho vinorelbínu v dávke 25 a 30 mg/m² i.v. formy.

Expozícia vinorelbínu v krvi sa zvyšuje úmerne s dávkou do 100 mg/m². Interindividuálna variabilita expozície je po podaní i.v. a perorálnou cestou podobná.

Distribúcia

Distribučný objem v rovnovážnom stave je veľký, priemerne 21,2 l.kg⁻¹ (rozsah: 7,5 – 39,7 l.kg⁻¹), čo naznačuje rozsiahlu distribúciu v tkanivách.

Väzba na plazmatické proteíny je slabá (13,5 %). Vinorelbín sa silno viaže na krvné bunky, najmä na krvné doštičky (78 %).

Významné vychytávanie vinorelbínu sa pozoruje v pľúcach na základe chirurgických biopsií pľúc, ktoré vykazovali až 300-násobne vyššiu koncentráciu ako v sére. Vinorelbín sa nezistil v centrálnom nervovom systéme.

Biotransformácia

Všetky metabolity vinorelbínu sú tvorené izoformou CYP 3A4 cytochrómov P450 okrem 4-O-deacetylvinorelbínu, ktorý je pravdepodobne tvorený karboxylesterázami. 4-O-deacetylvinorelbín je jediným aktívnym metabolitom a hlavným metabolitom pozorovaným v krvi.

Nezistili sa sulfátové ani glukuronidové konjugáty.

Eliminácia

Priemerný terminálny polčas vinorelbínu je okolo 40 hodín. Klírens z krvi je vysoký, blíž sa prietoku krvi v pečeni a je 0,72 l/h/kg (rozsah: 0,32 – 1,26 l/h/kg).

Renálna eliminácia je nízka (< 5 % podanej dávky) a pozostáva väčšinou z materskej zlúčeniny. Prevažujúcou cestou eliminácie nezmeneného vinorelbínu, ktorý je hlavnou obnovenou zlúčeninou, aj jeho metabolitov, je biliárna exkrécia.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek a pečene:

Účinky renálnej dysfunkcie na farmakokinetiku vinorelbínu sa neskúmali. Zníženie dávky vinorelbínu v prípade zníženej renálnej funkcie však nie je indikované vzhľadom na nízku úroveň renálnej eliminácie.

Farmakokinetika perorálne podávaného vinorelbínu nebola zmenená po podaní dávky 60 mg/m² u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (hladina bilirubínu < 1,5 x ULN a ALAT a/alebo ASAT od 1,5 do 2,5 x ULN) a dávky 50 mg/m² u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (hladina bilirubínu od 1,5 do 3 x ULN, bez ohľadu na hladinu ALAT a ASAT). K dispozícii

nie sú žiadne údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene, preto je vinorelbín u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

V štúdií s perorálnym vinorelbínom u starších pacientov (≥ 70 rokov) s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC, Non-small cell lung cancer) sa preukázalo, že farmakokinetika vinorelbínu nie je ovplyvnená vekom. Keďže sú však starší pacienti krehkí, pri zvýšení dávky lieku Vinorelbine medac mäkké kapsuly je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Preukázal sa silný vzťah medzi expozíciou v krvi a depléciou leukocytov alebo polymorfonukleárných leukocytov (PMN).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vinorelbín indukoval poškodenia chromozómov, ale v Amesovom teste nebol mutagénny.

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

V reprodukčných štúdiách na zvieratách bol vinorelbín embryotálny, fetotálny a teratogénny.

Nezistili sa hemodynamické účinky u psov užívajúcich vinorelbín v maximálnej tolerovanej dávke; zistili sa len určité mierne, nevýznamné poruchy repolarizácie, ako v prípade iných skúmaných alkaloidov z rodu Vinca.

Nepozoroval sa žiadny účinok na kardiovaskulárny systém u primátov užívajúcich opakované dávky vinorelbínu počas 39 týždňov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Náplň kapsuly obsahuje:

etanol, bezvodý
voda, čistená
glycerol
makrogol 400

Obal kapsuly:

želatína
glycerol
sorbitol, čiastočne dehydrovaný roztok
oxid titaničitý (E171)
voda, čistená

Vinorelbine medac 20 mg a 80 mg mäkké kapsuly – žltý oxid železitý (E172)

Vinorelbine medac 30 mg mäkké kapsuly – červený oxid železitý (E172)

Ďalšie zložky:

potlačový atrament (neprechavá zložka – šelaková glazúra, čierny oxid železitý (E172), propylénglykol),
triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

Vinorelbine medac 20 mg, 30 mg a 80 mg
24 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C) v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie z PVC/PVDC/hliníka.
Mäkké kapsuly sú zabalené v blistrovom balení zabezpečeným pred otvorením deťmi.

Veľkosť balenia:

Vinorelbine medac 20 mg mäkké kapsuly:	Balenie s 1 blistrom s 1 mäkkou kapsulou. Balenie so 4 blistrami s 1 mäkkou kapsulou v každom blistri
Vinorelbine medac 30 mg mäkké kapsuly:	Balenie s 1 blistrom s 1 mäkkou kapsulou. Balenie so 4 blistrami s 1 mäkkou kapsulou v každom blistri
Vinorelbine medac 80 mg mäkké kapsuly:	Balenie s 1 blistrom s 1 mäkkou kapsulou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie/zaobchádzanie:

Otvorenie balenia:

1. Blister odstrihnite nožnicami pozdĺž čiernej bodkovanej čiary
2. Stiahnite mäkkú plastovú fóliu
3. Pretlačte kapsulu cez hliníkovú fóliu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Vinorelbine medac 20 mg mäkké kapsuly: 44/0157/22-S
Vinorelbine medac 30 mg mäkké kapsuly: 44/0158/22-S
Vinorelbine medac 80 mg mäkké kapsuly: 44/0159/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júna 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023