

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vinorelbine Accord 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje vinorelbinum (jako vinorelbini ditartras) 10 mg.

Jedna 1ml injekční lahvička obsahuje celkem vinorelbinum 10 mg (jako vinorelbini ditartras).

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje celkem vinorelbinum 50 mg (jako vinorelbini ditartras).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic.

pH přibližně 3,0 – 4,0

Osmolalita přibližně 30-40 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vinorelbin je indikován u dospělých pacientů k léčbě:

- Jako monoterapie u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu (stadium 4), kde léčba chemoterapií obsahující antracyklin a taxan selhala nebo není vhodná.
- Nemalobuněčný karcinom plic (stadium 3 nebo 4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Vinorelbin se musí podávat pod dohledem lékaře se zkušenostmi v podávání chemoterapie.

Dávkování

Nemalobuněčný karcinom plic

V monoterapii je obvyklá dávka 25-30 mg/m² jednou týdně. Při kombinaci s další chemoterapií se obvykle podává obvyklá dávka (25-30 mg/ m²), ale četnost podání je snížena např. 1. a 5. den každé 3 týdny nebo 1. a 8. den každé 3 týdny podle léčebného protokolu.

Metastazující karcinom prsu

Obvyklá dávka 25-30 mg/m² jednou týdně.

Maximální tolerovaná dávka během podání je: 35,4 mg/ m² plochy povrchu těla.

Celková maximální dávka během podání: 60 mg.

Starší pacienti

Klinické zkušenosti nenaznačují výrazné rozdíly u starších pacientů s ohledem na odpověď na léčbu, ačkoli větší citlivost u některých z těchto pacientů nelze vyloučit. Farmakokinetika vinorelbinu není ovlivněna věkem (viz bod 5.2).

Úprava dávky

Metabolismus a clearance vinorelbinu probíhají převážně v játrech: pouze 18,5 % je vylučováno v nezměněné formě močí. Není k dispozici žádná prospektivní studie srovnávající změněný metabolismus léčivé látky s jejími farmakodynamickými účinky, aby se stanovilo doporučení ke snížení dávky vinorelbinu u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater není farmakokinetika vinorelbinu ovlivněna. Nicméně u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je jako preventivní opatření doporučeno snížit dávku na 20 mg/m² a pečlivě sledovat hematologické parametry (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Vzhledem k minimálnímu vylučování ledvinami není z farmakokinetického hlediska pro snížení dávky vinorelbinu u pacientů s poruchou funkce ledvin žádný důvod.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících nebyla stanovena a podání se proto nedoporučuje.

Způsob podání

Určeno pouze k intravenóznímu podání. Po vhodném naředění se podává pouze přísně intravenózní injekcí přes infuzní set.

Intratekální podání vinorelbinu je kontraindikováno.

Návod pro ředění přípravku před podáním a pro zacházení s ním viz bod 6.6.

Vinorelbine Accord může být podáván jako pomalý bolus (6-10 minut) po rozředění ve 20-50 ml fyziologického roztoku nebo v 5% roztoku glukózy (50 mg/ml), nebo jako krátká infuze (20-30 minut) po rozředění ve 125 ml fyziologického roztoku nebo v 5% roztoku glukózy (50 mg/ml).

Po podání musí být vždy žíla propláchnuta minimálně 250 ml fyziologického roztoku (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

- Intratekální podání je kontraindikované.
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo jiné vinka-alkaloidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Počet neutrofilů < 1500/mm³ nebo současná či nedávná závažná infekce (během posledních 2 týdnů).
- Počet trombocytů nižší než 100 000/mm³.
- Kojení (viz bod 4.6).
- Ženy ve fertilním věku nepoužívající účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).
- V kombinaci s vakcínou proti žluté zimnici (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Vinorelbin musí být podáván pod dohledem lékaře se zkušenostmi s chemoterapií.

Vinorelbin musí být podáván pouze intravenózně.

Vzhledem k tomu, že hlavním rizikem spojeným s podáváním přípravku Vinorelbine Accord je inhibice hematopoetického systému, je nutné pečlivé sledování hematologických parametrů během léčby (stanovení hladiny hemoglobinu, trombocytů, neutrofilů a leukocytů první den před každým novým podáním).

Hlavním nežádoucím účinkem limitujícím dávku je neutropenie. Účinek není kumulativní. Jeho vrcholu je dosaženo během 7-14 dní po podání a je rychle reverzibilní během 5-7 dní. Jestliže je počet neutrofilů pod $1500 /\text{mm}^3$ a/nebo počet trombocytů pod $100\,000/\text{mm}^3$, musí se léčba odložit, dokud se hodnoty nevrátí k normálu.

Pokud pacienti vykazují známky a příznaky naznačující infekci, je nutné ihned provést vyšetření.

Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatrnost při předepisování tohoto přípravku se doporučuje u pacientů s ischemickou chorobou srdeční v anamnéze (viz bod 4.8).

Farmakokinetika vinorelbinu se nemění u pacientů, kteří trpí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. Nastavení dávky této specifické skupiny pacientů viz bod 4.2.

Při poruše funkce ledvin není vzhledem k nízké úrovni renální clearance nutná z farmakokinetického hlediska úprava dávky přípravku Vinorelbine Accord. Viz bod 4.2.

Vinorelbine Accord se nesmí podávat současně s radioterapií, pokud terapeutické pole zahrnuje oblast jater.

Tento přípravek je výslovně kontraindikován s vakcínou proti žluté zimnici a jeho souběžné použití s jinými živými atenuovanými vakcínami se nedoporučuje.

Při podávání přípravku Vinorelbine Accord a silných induktorů CYP3A4 je nutno postupovat opatrně (viz bod 4.5). Současné podávání fenytoinu (a všech ostatních cytotoxických látek) a intrakonazolu (jako všech ostatních vinka-alkaloidů) se nedoporučuje.

Je nutné zamezit jakémukoli kontaktu s očima. Existuje zde riziko závažného podráždění a dokonce ulcerace rohovky, pokud se léčivý přípravek do oka vystříkne pod tlakem. V případě jakéhokoli kontaktu oko okamžitě vypláchněte roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a vyhledejte oftalmologa.

Aby se zamezilo riziku bronchospasmu, především při kombinované léčbě s mitomycinem C, je třeba zvážit vhodná preventivní opatření. Ambulantní pacienty je nutné poučit, aby v případě dušnosti kontaktovali lékaře.

U japonské populace bylo častěji hlášeno intersticiální plicní onemocnění. U této specifické populace se musí dávat zvláštní pozor.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Obvyklé interakce s cytotoxickými látkami

S ohledem na zvýšené riziko trombózy se u pacientů s nádory často používá antikoagulační léčba. Pokud jsou pacientům podávána antikoagulantia, musí být vzhledem k vysoké variabilitě koagulace mezi jednotlivci v průběhu onemocnění a možností interakce mezi perorálními antikoagulantii a

protinádorovou chemoterapií zvýšena frekvence sledování INR (mezinárodní normalizovaný poměr, international normalised ratio).

Kontraindikované souběžné použití

Vakcína proti žluté zimnici: riziko fatálního systémového onemocnění (viz bod 4.3).

Nedoporučované souběžné použití

Atenuované živé vakcíny (žlutá zimnice viz kontraindikované souběžné použití): riziko možného fatálního systémového onemocnění. Toto riziko je vyšší u pacientů s imunitou oslabenou jejich základním onemocněním. Doporučuje se používání inaktivované vakcíny, pokud je to možné (poliomyelitida). Viz bod 4.4.

Fenytoin: riziko exacerbace epileptických záchvatů v důsledku snížení gastrointestinální absorpce fenytoinu způsobené cytotoxickým přípravkem nebo riziko zvýšení toxicity nebo snížení účinnosti cytotoxického přípravku vzhledem ke zvýšenému jaternímu metabolismu způsobeném fenytoinem.

Souběžné použití, které je třeba zohlednit

Cyklosporin, takrolimus: nadměrná imunosuprese s rizikem lymfoproliferace.

Interakce specifické pro vinka-alkaloidy:

Nedoporučované souběžné použití

Itrakonazol: zvýšení neurotoxicity vinka-alkaloidů způsobené snížením jejich metabolismu v játrech.

Souběžné použití, které je třeba zohlednit

Mitomycin C: zvýšené riziko bronchospazmu a dyspnoe. Vzácně bylo hlášeno intersticiální plicní onemocnění.

Vzhledem k tomu, že vinka-alkaloidy jsou známy jako substrát pro P-glykoprotein a nejsou k dispozici žádné specifické studie, je nutná opatrnost při kombinaci přípravku Vinorelbine Accord se silnými modulatory tohoto membránového nosiče.

Současné používání s inhibitory (např. ritonavir, klarithromycin, cyklosporin, verapamil, chinidin) nebo induktory (viz seznam induktorů CYP3A4) tohoto transportního proteinu může mít vliv na koncentraci vinorelbinu.

Interakce specifické pro vinorelbin

Kombinace přípravku Vinorelbine Accord s jinými léčivými přípravky se známou toxicitou pro kostní dřeň pravděpodobně zhorší myelosupresivní nežádoucí účinky.

Vzhledem k tomu, že CYP3A4 je hlavně zapojený do metabolismu přípravku Vinorelbine Accord, může kombinace se silnými inhibitory tohoto izoenzymu (např. ketokonazol, itraconazol, inhibitory HIV proteázy, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, nefazodon) zvýšit koncentrace vinorelbinu v séru a kombinace se silnými induktory tohoto izoenzymu (např. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, třezalka tečkovaná) může snížit sérovou koncentraci vinorelbinu.

Kombinace přípravku Vinorelbine Accord a cisplatinu ukazuje, že neexistuje žádná vzájemná interakce mezi farmakokinetickými parametry při různých léčebných cyklech. Nicméně výskyt granulocytopenie související s podáváním přípravku Vinorelbine Accord v kombinaci s cisplatinou je vyšší, než při použití přípravku Vinorelbine Accord samotného.

V jedné klinické studii fáze I byl při intravenózním podávání vinorelbinu a lapatinibu zjištěn zvýšený výskyt neutropenie stupně 3/4. V této studii byla při třítydenním režimu doporučená dávka intravenózně podaného vinorelbinu v 1. den a 8. den 22,5 mg/m² při kombinaci s denní dávkou lapatinibu 1000 mg. Tento typ kombinace se musí podávat opatrně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání vinorelbinu těhotným ženám nejsou k dispozici dostatečné údaje. Studie na zvířatech prokázaly embryotoxicitu a teratogenitu (viz bod 5.3). Výsledky studií na zvířatech a farmakologické účinky léčivého přípravku naznačují, že přípravek podávaný během těhotenství může způsobit vážné vrozené vady.

Vinorelbin se proto nesmí podávat v těhotenství, ledaže by individuální očekávaný přínos jasně převažoval nad potencionálními riziky. Ženy nemají během léčby vinorelbínem otěhotnět.

V případě vitální indikace u těhotné pacientky je nutno provést lékařskou konzultaci ohledně rizika škodlivých účinků pro dítě.

Pokud dojde k otěhotnění během léčby, má se také zvážit poskytnutí genetického poradenství.

Ženy ve fertilním věku/antikoncepci u mužů a žen

Vzhledem ke genotoxickému potenciálu vinorelbinu (viz bod 5.3) mají ženy ve fertilním věku používat účinnou antikoncepci během léčby vinorelbínem a po dobu 7 měsíců po ukončení léčby.

Muži mají používat účinnou antikoncepci během léčby vinorelbínem a po dobu 4 měsíců po ukončení léčby.

Kojení

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

Fertilita

Vinorelbin může mít genotoxický efekt. Mužům léčeným vinorelbínem se doporučuje, aby nepočali dítě během léčby a 4 měsíce po ukončení léčby. Vzhledem k možné nevratné neplodnosti v důsledku léčby vinorelbínem se před léčbou mají poradit o možnosti uchování spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyl studován vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, ale na základě farmakodynamického profilu neovlivňuje vinorelbin schopnost řídit a obsluhovat stroje. Je však třeba opatrnosti u pacientů léčených vinorelbínem s ohledem na některé nežádoucí účinky přípravku.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené více než izolované případy jsou uvedeny dále podle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definovány podle četností a tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou útlum kostní dřeně s neutropenií, anémie, neurologické poruchy, gastrointestinální toxicita s nauzeou, zvracením, stomatitidou a zácpou, přechodné zvýšení hodnot jaterních testů, alopecie a lokální flebitida.

Další nežádoucí účinky shromážděné z postmarketingových zkušeností a klinických studií byly přidány podle klasifikace MedDRA s frekvencí *Není známo*.

Podrobné informace o nežádoucích účincích:

Reakce byly popsány pomocí WHO klasifikace (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).

Infekce a infestace

Časté: bakteriální, virová nebo mykotická infekce v různých lokalizacích (respirační, močové, GI trakt...) lehká až středně těžká a obvykle reverzibilní vhodnou léčbou

Méně časté: těžká sepsa někdy se selháním jiných orgánů, septikemie.

Velmi vzácné: komplikovaná septikemie, někdy fatální.

Není známo: neutropenická sepsa, neutropenická infekce G3-4.

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: útlum kostní dřeně způsobující hlavně neutropenii (G3: 24,3 % a G4: 27,8 %), který je reverzibilní během 5 až 7 dnů a bez kumulace v čase, anémie (G3-4: 7,4 %).

Časté: trombocytopenie (G3-4: 2,5 %), vzácně závažná.

Není známo: febrilní neutropenie, pancytopenie, leukopenie G1-4.

Poruchy imunitního systému

Není známo: systémové alergické reakce, jako anafylaxe, anafylaktický šok nebo anafylaktoidní reakce.

Endokrinní poruchy

Není známo: syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).

Poruchy metabolismu a výživy

Vzácné: těžká hyponatremie.

Není známo: anorexie.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: neurologické poruchy (G3-4: 2,7 % včetně ztráty hlubokých šlachových reflexů. Po delší chemoterapii byla hlášena slabost dolních končetin.

Méně časté: těžká parestezie se senzorickými a motorickými příznaky je méně častá. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle reverzibilní.

Není známo: bolest hlavy, závratě, ataxie, syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie.

Srdeční poruchy

Vzácné: ischemická choroba srdeční (angina pectoris, infarkt myokardu, někdy fatální)

Velmi vzácné: tachykardie, palpitace a poruchy srdečního rytmu.

Není známo: srdeční selhání.

Cévní poruchy

Méně časté: arteriální hypotenze, arteriální hypertenze, zrudnutí a chladné končetiny.

Vzácné: závažná hypotenze, kolaps.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: podobně jako u jiných vinka-alkaloidů se mohou objevit v souvislosti s léčbou přípravkem Vinorelbine Accord dušnost a bronchospasmus.

Vzácné: bylo hlášeno intersticiální plicní onemocnění, někdy fatální.

Není známo: kašel G1-2, syndrom akutní respirační tísně, někdy fatální, plicní embolie.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: stomatitida (G 1-4: 15 % s přípravkem Vinorelbine Accord v monoterapii); nauzea a zvracení (G1-2:30,4 % a G 3-4: 2,2 %); antiemetická terapie může snížit tento projev. Zápcha je hlavním symptomem (G 3-4: 2,7 %), zřídka se vyvine v paralytický ileus s přípravkem Vinorelbine Accord v monoterapii a s přípravkem Vinorelbine Accord v kombinaci s jinými chemoterapeutickými látkami (G3-4: 4,1 %).

Časté: průjem, obvykle lehký až středně těžký.

Vzácné: paralytický ileus, léčba se může obnovit po obnovení normální střevní peristaltiky. Byla hlášena pankreatitida.

Není známo: gastrointestinální krvácení, silný průjem, bolest břicha.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté: přechodné zvýšení jaterních testů (G1-2) bez klinických příznaků (AST 27,6 % a ALT 29,3 %).

Není známo: porucha funkce jater.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: Může se vyskytnout alopecie, obvykle mírné povahy (G3-4: 4,1 % u přípravku Vinorelbine Accord v monoterapii).

Vzácné: u přípravku Vinorelbine Accord byly hlášeny generalizované kožní reakce.

Není známo: Syndrom palmoplantární erytrodysestezie. Hyperpigmentace kůže (serpentinová supravenózní hyperpigmentace).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: artralgie včetně bolesti čelisti a myalgie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: reakce v místě vpichu mohou zahrnovat erytém, palčivou bolest, změnu barvy žíly a lokální flebitidu (G 3-4: 3,7 % u přípravku Vinorelbine Accord v monoterapii).

Časté: u pacientů léčených přípravkem Vinorelbine Accord se vyskytla astenie, únava, horečka, bolest na různých místech včetně bolesti na hrudi a bolesti v místě nádoru.

Vzácné: byla pozorována lokální nekróza. Správné umístění intravenózní jehly nebo katétru a bolusová injekce s následným proplachem žíly může tyto účinky omezit.

Není známo: zimnice G1-2

Vyšetřování

Není známo: Snížení tělesné hmotnosti

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv,

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10,

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

4.9 Předávkování

Příznaky

Předávkování přípravkem Vinorelbine Accord může vyústit v hypoplazii kostní dřeně, která je někdy spojena s infekcí, horečkou a paralytickým ileem.

Nouzové postupy

Podle rozhodnutí lékaře mají být dle nutnosti zavedena obecná podpůrná opatření společně s aplikací krevní transfuze a s léčbou širokospektrálními antibiotiky.

Antidotum

Neexistuje žádné specifické antidotum pro předávkování přípravkem Vinorelbine Accord.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva, vinka-alkaloidy a analoga.

ATC kód: L01CA04.

Vinorelbin je cytostaticky působící léčivá látka ze skupiny vinka-alkaloidů, ale na rozdíl od všech ostatních vinka-alkaloidů podlehla katarantinová část vinorelbínu strukturální modifikaci. To na molekulární úrovni ovlivňuje dynamickou rovnováhu tubulinu v mikrotubulárním systému buňky.

Vinorelbin inhibuje polymerizaci tubulinu a váže se přednostně na mitotické mikrotubuly a ve vysokých koncentracích ovlivňuje pouze mikrotubuly axonů. Spiralizaci tubulinu indukuje v menším rozsahu než vinkristin. Vinorelbin blokuje mitózu ve fázi G2-M a způsobuje tak buněčnou smrt v interfázi nebo v následující mitóze.

Bezpečnost a účinnost vinorelbínu u pediatrické populace dosud nebyla úplně stanovena. Klinické údaje ze dvou studií fáze II používajících intravenózně podávaný vinorelbin u 33 a 46 pediatrických pacientů s recidivujícími solidními nádory včetně rhabdomyosarkomu, jiných sarkomů měkkých tkání, Ewingova sarkomu, liposarkomu, synoviálního sarkomu, fibrosarkomu, karcinomu centrálního nervového systému, osteosarkomu a neuroblastomu při dávkách 30 až 33,75 mg/m² v den 1 a den 8 každé 3 týdny nebo jednou týdně po dobu 6 týdnů každých 8 týdnů neprokázaly žádnou významnou klinickou aktivitu. Profil toxicity byl obdobný tomu, který byl hlášený u dospělých pacientů. (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti vinorelbínu byly testovány v krvi.

Distribuce

Distribuční objem v ustáleném stavu je velký, se střední hodnotou 21,2 l/kg (rozsah: 7,5-39,7 l/kg), což ukazuje na mohutnou distribuci ve tkáních.

Vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (13,5 %), ale silná vazba je na krvinky; 78 % z celkového vinorelbínu vázaného v krvi bylo spojeno s trombocyty a 4,8 % z celkového vinorelbínu vázaného v krvi bylo spojeno s lymfocyty.

Vyhodnocení pomocí chirurgické biopsie plic ukázalo významnou retenci vinorelbínu v plicích s koncentrací 300krát vyšší než v plazmě. Žádný vinorelbin nebyl detekován v centrálním nervovém systému.

Biotransformace

Všechny metabolity vinorelbínu jsou z CYP3A4, izoformy cytochromu P450, s výjimkou 4-O-diacetylvinorelbínu, který pravděpodobně vzniká působením karboxylesterázy. 4-O-diacetylvinorelbin je v podstatě jediným aktivním metabolitem pozorovaným v krvi.

Nebyly nalezeny žádné sulfátové konjugáty nebo glukuronid.

Eliminace

Průměrný terminální poločas vinorelbínu je přibližně 40 hodin. Clearance krve je vysoká, blíží se průtoku krve játry. To znamená 0,72 l/h/kg (rozsah: 0,32-1,26 l/h/kg).

Renální clearance je nízká (< 20 % intravenózní dávky) a sestává převážně z původních složek.

Hlavní cestou vylučování jsou žlučové cesty, a to jak v případě nezměněného vinorelbínu, který je hlavní získanou složkou, tak pro jeho metabolity.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin a jater

Účinek renálního selhání na distribuci vinorelbinu nebyl studován, nicméně vzhledem k nízkému stupni renální clearance není snížení dávky na základě sníženého vylučování ledvinami u selhání ledvin indikováno.

První studie uvádí vliv selhání jater na farmakokinetické vlastnosti vinorelbinu. Tato studie byla provedena u pacientů s karcinomem prsu s metastázami v játrech a vedla k závěru, že ke změnám v průměrné clearance vinorelbinu došlo pouze při postižení jater nad 75 %.

Mezi pacienty s karcinomem a s jaterním selháním byla provedena farmakokinetická studie fáze I s upravenou dávkou: u šesti pacientů se středně těžkou dysfunkcí (bilirubin < 2 x horní hranice normy [ULN] a aminotransferázy < 5 x ULN) léčených dávkou až 25 mg/m² a u osmi pacientů s nádorovým onemocněním a se závažnou dysfunkcí (bilirubin > 2 x ULN a/nebo aminotransferázy > 5 x ULN) léčených dávkou až 20 mg/m² korespondovala průměrná celková clearance ve dvou dílčích skupinách s hodnotou u pacientů s normální jaterní funkcí. Farmakokinetické vlastnosti vinorelbinu se tedy u pacientů se středně těžkou či těžkou poruchou funkce jater nemění.

Jako preventivní opatření se přesto doporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater použít sníženou dávku 20 mg/m² a podrobně sledovat hematologické hodnoty (viz body 4.2 a 4.4).

Starší pacienti

Studie vinorelbinu u starších pacientů (≥ 70 let) s nemalobuněčným karcinomem plic prokázala, že farmakokinetika vinorelbinu není ovlivněna věkem. Vezmeme-li v úvahu, že starší pacienti jsou křehcí, je nutno při zvyšování dávky přípravku Vinorelbine Accord postupovat opatrně (viz bod 4.2).

Vztah farmakokinetiky a farmakodynamiky

Byla prokázána úzká souvislost mezi expozicí vinorelbinu v krvi a úbytkem PMN (polymorfonukleárních leukocytů) nebo leukocytů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Limitující toxicitou u zvířat je útlum kostní dřeně. Ve studiích na zvířatech indukoval vinorelbin aneuploidii a polyploidii.

Předpokládá se, že vinorelbin může mít také genotoxické účinky na člověka (indukce aneuploidie a polyploidie).

Výsledky studií sledujících kancerogenní potenciál u myši a potkanů byly negativní, byly však hodnoceny pouze nízké dávky.

V reprodukčních studiích byly u zvířat pozorovány účinky při subterapeutických dávkách. Byly pozorovány embryotoxické a fetotoxické účinky, jako je retardace intrauterinního vývoje a opožděná osifikace. Teratogenní účinky (srůst obratlů, chybějící žebra) byly pozorovány při dávkách toxických pro matku. Kromě toho došlo ke snížení spermatogeneze a sekrece prostaty a semenných váčků, ale fertilita u potkanů snížena nebyla.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Vinorelbine Accord se nesmí ředit alkalickými roztoky (riziko precipitace).

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

V neotevřeném obalu: 2 roky.

Doba použitelnosti po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění, pokud způsob otevření / naředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Chraňte před mrazem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2-8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I s brombutylovým pryžovým uzávěrem a modrým hliníkovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení:

Jedna lahvička - 1ml

Jedna lahvička - 5ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravu a podávání přípravku Vinorelbine Accord má provádět pouze vyškolený personál.

Je třeba přijmout opatření, aby se zamezilo expozici těhotných zaměstnankyň.

Je třeba používat vhodné bezpečnostní vybavení, ochranné brýle, jednorázové rukavice, obličejovou masku a jednorázový oděv. Injekční stříkačky a infuzní sety musí být sestavovány opatrně, aby se zamezilo úniku tekutiny (doporučuje se používat Luer-Lock příslušenství). S exkrety a zvratky se musí manipulovat s opatrností.

Rozlitý nebo uniklý přípravek se musí utřít. Je nutné zamezit jakémukoli kontaktu s očima. V případě kontaktu s okem je nutné oko okamžitě vypláchnout fyziologickým roztokem. Po ukončení manipulace je nutné důkladně očistit jakýkoliv exponovaný povrch a omýt si ruce a obličej. Vinorelbine Accord nevykazuje inkompatibility s čirými skleněnými lahvičkami, PVC nebo vinylacetátovými vaky nebo infuzními sety s PVC hadičkami. Přípravek Vinorelbine Accord se může podávat jako pomalý bolus (6-10 minut) po naředění 20-50 ml fyziologického roztoku nebo roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%), nebo jako krátká infuze (20-30 minut) po naředění 125 ml fyziologického roztoku nebo roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Po podání je nutné vždy žílu propláchnout alespoň 250 ml fyziologického roztoku.

Vinorelbine Accord se musí podávat přísně intravenózně. Je velmi důležité se před zahájením injekce ujistit, že kanyla je přesně umístěna v žíle. Pokud během podávání dojde k infiltraci do okolní tkáně, může dojít k výraznému podráždění. V tomto případě se musí injekce zastavit, žíla propláchnout fyziologickým roztokem a zbytek dávky podat do jiné žíly. V případě extravazace je třeba okamžitě podat intravenózně glukokortikoidy, aby se snížilo riziko flebitidy.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/643/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 3. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 5. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 3. 2025