

1. IME ZDRAVILA

Vinorelbin Accord 20 mg mehke kapsule

Vinorelbin Accord 30 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

20 mg: Ena mehka kapsula vsebuje vinorelbin tartrat, ki je enak 20 mg vinorelbina.

30 mg: Ena mehka kapsula vsebuje vinorelbin tartrat, ki je enak 30 mg vinorelbina.

Pomožne snovi z znanim učinkom

20 mg: Ena mehka kapsula vsebuje 8,03 mg sorbitola (kot tekoči, delno dehidrirani sorbitol) in 2,89 mg etanola.

30 mg: Ena mehka kapsula vsebuje 13,65 mg sorbitola (kot tekoči, delno dehidrirani sorbitol) in 4,35 mg etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Mehka kapsula

20 mg

Svetlo rjave, neprozorne, gladke, mehke, želatinaste kapsule, ovalne oblike (9,3 mm x 6,7 mm) s črno vtisnjeno oznako »JJ1«, ki vsebuje bistro brezbarvno tekočino.

30 mg

Rožnate, neprozorne, gladke, mehke, želatinaste kapsule, ovalne oblike (15 mm x 6,2 mm) s črno vtisnjeno oznako »JJ1«, ki vsebuje bistro brezbarvno tekočino.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vinorelbin Accord je indicirano pri odraslih bolnikih za zdravljenje:

- napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč kot monoterapija ali v kombinaciji z drugo kemoterapijo.
- kot adjuvantno zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine.
- napredovalega raka dojke kot monoterapija ali v kombinaciji z drugimi zdravili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

O uporabi mehkih kapsul je treba razmisliti v primerih, kjer intravenozno dovajanje vinorelbina ni mogoče (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Odrasli bolniki

Priporočeni režim odmerjanja samostojnega zdravila je naslednji:

Prva tri dovajanja

60 mg/m² telesne površine, dovajano enkrat na teden

Nadaljnja dovanja

Po tretjem dovanju je priporočljivo, da se odmerek vinorelbina poveča na 80 mg/m² enkrat na teden, razen pri bolnikih, katerih število nevtrofilcev se je enkrat zmanjšalo za < 500/mm³, ali se je več kot enkrat zmanjšalo za od 500 do 1.000/mm³, med prvimi tremi dovanji 60 mg/m².

Število nevtrofilcev med prvimi tremi dovanji 60 mg/m ² /teden	Nevtrofilci > 1000	Nevtrofilci ≥ 500 in < 1000 (1 epizoda)	Nevtrofilci ≥ 500 in < 1000 (2 epizodi)	Nevtrofilci < 500
Priporočeni odmerek, začnši s 4. dovanjem	80	80	60	60

Prilagoditev odmerka

Za vsako načrtovano dovanje 80 mg/m², če je število nevtrofilcev nižje od 500/mm³, ali več kot enkrat znaša med 500 in 1.000/mm³, se dovanje odloži do okrevanja, odmerek pa se zmanjša z 80 na 60 mg/m² na teden, med naslednjimi tremi dovanji.

Število nevtrofilcev po 4. dovanju 80 mg/m ² /teden	Nevtrofilci > 1000	Nevtrofilci ≥ 500 in < 1000 (1 epizoda)	Nevtrofilci ≥ 500 in < 1000 (2 epizodi)	Nevtrofilci < 500
Priporočeni odmerek, začnši z naslednjim dovanjem	80		60	

Odmerek se lahko nato poveča s 60 do 80 mg/m² na teden, če število nevtrofilcev ni padlo pod 500/mm³, ali je več kot enkrat znašalo med 500 in 1.000/mm³ med tremi dovanji 60 mg/m² v skladu s pravili, ki so bila predhodno opredeljena za prva tri dovanja.

Za kombinirano zdravljenje se odmerek in program zdravljenja prilagodita protokolu zdravljenja.

Na podlagi kliničnih študij je bilo dokazano, da peroralni odmerek 80 mg/m² ustreza 30 mg/m² intravenskega odmerka, 60 mg/m² pa 25 mg/m².

To je bila osnova za kombinirano zdravljenje, ki poteka izmenično intravensko in peroralno, da se tako poskrbi za več udobja bolnika.

Na voljo so kapsule različnih jakosti (20, 30 mg), da se lahko izbere ustrezna kombinacija za pravi odmerek.

V naslednji preglednici je podan zahtevani odmerek za ustrezne razpore telesne površine (BSA - Body Surface Area).

	60 mg/m ²	80 mg/m ²
BSA (m ²)	Odmerek (mg)	Odmerek (mg)
0,95-1,04	60	80
1,05-1,14	70	90
1,15-1,24	70	100
1,25-1,34	80	100
1,35-1,44	80	110
1,45-1,54	90	120
1,55-1,64	100	130
1,65-1,74	100	140
1,75-1,84	110	140
1,85-1,94	110	150
≥ 1,95	120	160

Tudi pri bolnikih, katerih vrednost BSA znaša $\geq 2 \text{ m}^2$, skupni odmerek nikoli ne sme preseči 120 mg na teden pri 60 mg/m² in 160 mg na teden pri 80 mg/m².

Aplikacija

Zdravilo Vinorelbin Accord je treba uporabljati samo peroralno.

Zdravilo Vinorelbin Accord je treba pogoltniti celo, z vodo, ne da bi žvečili, sesali ali raztopili kapsulo, saj je tekočina, ki jo vsebuje kapsula, dražeča in je lahko škodljiva, če pride v stik s kožo, očmi ali sluznicami.

Kapsulo je priporočljivo jemati z nekaj hrane.

Starejši bolniki

Po kliničnih izkušnjah ni bilo zaznati bistvenih razlik pri starejših bolnikih, kar zadeva delež odzivov, čeprav ni mogoče izključiti večje občutljivosti pri nekaterih bolnikih. S starostjo se farmakokinetika vinorelbina ne spremeni (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih nista bili dokazani, zato se dajanje ne priporoča (glejte poglavje 5.1).

Oslabljeno delovanje jeter

Bolnikom z blago jetrno okvaro (bilirubin $< 1,5 \times \text{ZMN}$ in ALT in/ali AST med $1,5$ in $2,5 \times \text{ZMN}$) se vinorelbin lahko daje v standardnem odmerku 60 mg/m²/teden.

Bolnikom z zmerno jetrno okvaro (bilirubin med $1,5$ in $3,0 \times \text{ZMN}$, neodvisno od ravni ALT in/ali AST) se vinorelbin daje v odmerku 50 mg/m²/teden.

Bolnikom s hudo jetrno okvaro se dajanje vinorelbina **ne priporoča, saj pri tej populaciji ni dovolj podatkov za določitev farmakokinetike, učinkovitosti in varnosti** (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Oslabljeno delovanje ledvic

Glede na manjše izločanje skozi ledvice ni farmakokinetične utemeljitve za zmanjšanje odmerka vinorelbina pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri uporabi zdravila Vinorelbin Accord je treba upoštevati posebna navodila (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, druge alkaloidne rožnatega zimzelena ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.
- Bolezen, ki pomembno vpliva na absorpcijo
- Predhodna pomembna kirurška resekcija želodca ali tankega črevesa.
- Število nevtrofilcev $< 1500/\text{mm}^3$ ali huda trenutna ali nedavna okužba (v zadnjih 2 tednih).
- Število trombocitov $< 100\ 000/\text{mm}^3$
- Dojenje (glejte poglavje 4.6)
- Bolniki, ki potrebujejo dolgoročno terapijo s kisikom
- V kombinaciji s cepivom proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Vinorelbin naj predpiše zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapije z napravami za spremljanje citotoksičnih zdravil.

Če pacient po pomoti žveči ali sesa kapsulo, je tekočina dražeča. Usta večkrat sperite z vodo ali po možnosti z navadno fiziološko raztopino.

Če se kapsula prereže ali poškoduje, je tekoča vsebina dražeča in lahko poškoduje kožo, sluznico ali oči. Poškodovanih kapsul ne smete pogoltniti in jih je treba vrniti v lekarno, bolnišnico ali zdravniku, da se lahko ustrezno uničijo. Če pride do kakršnega koli stika, takoj dobro sperite z vodo ali po možnosti z navadno fiziološko raztopino.

Če v nekaj urah po zaužitju zdravila bruhanje, zdravila ne zaužijte ponovno. Podporno zdravljenje (kot na primer z metoklopramidom ali antagonisti 5HT₃, npr. ondansetronom ali granisetronom) lahko zmanjša pojavnost tega (glejte poglavje 4.5).

Pri mehkih kapsulah vinorelbina se slabost/bruhanje pojavita pogosteje kot pri intravenoznem pripravku.

Priporoča se primarna preventiva z antiemetiki in uživanje kapsul z nekaj hrane, saj se je izkazalo, da se tudi s tem slabost in bruhanje pojavita redkeje (glejte poglavje 4.2).

Za bolnike, ki sočasno prejemajo analgetike morfija ali opioidov, se priporočajo odvajala in skrbno spremljanje odvajanje blata. Odvajala se lahko predpišejo bolnikom z anamnezo zaprtja.

Količina v eni Vinorelbin Accord 20 mg mehki kapsuli je enaka manj kot 1 ml piva in 1 ml vina. Količina v eni Vinorelbin Accord 30 mg mehki kapsuli je enaka manj kot 1 ml piva in 1 ml vina. Majhna količina alkohola, ki jo vsebuje to zdravilo, ne bo imela opaznih učinkov.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

20 mg: To zdravilo vsebuje 8,03 mg sorbitola (kot tekoči, delno dehidratirani sorbitol) v vsaki mehki kapsuli.

30 mg: To zdravilo vsebuje 13,65 mg sorbitola (kot tekoči, delno dehidratirani sorbitol) v vsaki mehki kapsuli.

Med zdravljenjem je treba natančno spremljati hematološke parametre (določanje koncentracije hemoglobina in števila levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov na dan vsakega novega dovajanja).

Dovajanje naj se določi v skladu s hematološkimi parametri:

- Če je število nevtrofilcev nižje od $1500/\text{mm}^3$ in/ali če je število trombocitov nižje od $100\,000/\text{mm}^3$, naj se zdravljenje preloži do okrevanja.
- Za povečanje odmerka s 60 na $80\text{ mg}/\text{m}^2$ na teden po tretjem dovajanju: glejte poglavje 4.2.
- Če je pri dovajanju odmerkov $80\text{ mg}/\text{m}^2$ število nevtrofilcev nižje od $500/\text{mm}^3$ ali če več kot enkrat znaša med 500 in $1000/\text{mm}^3$, naj se zdravljenje preloži do okrevanja. Poleg tega pa naj se odmerek tudi zmanjša na $60\text{ mg}/\text{m}^2$ na teden. Odmerek je mogoče ponovno povečati s 60 na $80\text{ mg}/\text{m}^2$ na teden (glejte poglavje 4.2).

Med kliničnimi preskušnji, kjer se je zdravljenje začelo z odmerkom $80\text{ mg}/\text{m}^2$, je pri nekaterih bolnikih, vključno s tistimi s slabšo telesno zmogljivostjo, prišlo do večjih nevtropeničnih zapletov. Zato se priporoča začetni odmerek $60\text{ mg}/\text{m}^2$, ki se lahko poveča na $80\text{ mg}/\text{m}^2$, če bolnik odmerek dobro prenaša (glejte poglavje 4.2).

Če bolnik razvije znake ali simptome, ki kažejo na okužbo, naj se takoj opravi preiskava.

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo

Posebej je treba paziti pri predpisovanju zdravila bolnikom s/z:

- anamnezo ishemične bolezni srca (glejte poglavje 4.8)
- slabšo telesno zmogljivostjo.

Vinorelbina naj se ne dovaja istočasno z radioterapijo, če se zdravljenje izvaja na jetrih.

Ta izdelek je posebej kontraindiciran s cepivom proti rumeni mrzlici, sočasna uporaba z drugimi živimi oslabljenimi cepivi pa ni priporočena (glejte poglavje 4.3).

Pri kombiniranju vinorelbina in močnih zaviralcev ali sredstev za induciranje CYP3A4 (glejte poglavje 4.5) je potrebna posebna previdnost, kombiniranje s fenitoinom (kot vsi citotoksiki) in z itrakonazolom (kot vsi alkaloidi rožnatega zimzelena) pa ni priporočeno.

Peroralni vinorelbin je bil preučevan pri bolnikih z okvaro jeter v naslednjih odmerkih:

- 60 mg/m² pri 7 bolnikih z blago okvaro jeter (bilirubin < 1,5 × ZMN in ALT in/ali AST med 1,5 in 2,5 × ZMN);
- 50 mg/m² pri 6 bolnikih z zmerno okvaro jeter (bilirubin med 1,5 in 3 × ZMN, neodvisno od ravni ALT in AST).

Varnost in farmakokinetika vinorelbina se pri teh bolnikih pri testnih odmerkih nista spremenili.

Peroralni vinorelbin ni bil preučevan pri bolnikih s hudo okvaro jeter, zato se uporabe pri teh bolnikih **ne priporoča** (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zaradi nizke stopnje izločanja skozi ledvice, ni farmakokinetične utemeljitve za zmanjšanje odmerka vinorelbina pri bolnikih z ledvično okvaro (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba je kontraindicirana

Kontraindicirana je uporaba cepiva proti rumeni mrzlici, saj obstaja tveganje za smrtno generalizirano vakcinijo (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Živa oslabljena cepiva: (za cepivo proti rumeni mrzlici glejte »Sočasna uporaba je kontraindicirana«) kot pri vseh citotoksikih obstaja tveganje za generalizirano vakcinijo z možnim smrtnim izidom. To tveganje je večje pri bolnikih, ki so že imunsko oslabljeni zaradi obstoječe bolezni. Priporoča se uporaba inaktiviranega cepiva, če obstaja (npr. poliomiелitis) (glejte poglavje 4.4).

Fenitoin: kot pri vseh citotoksikih obstaja tveganje za poslabšanje krčev, do katerega pride zaradi zmanjšane prebavne absorpcije fenitoina zaradi citotoksičnega zdravila ali izgube učinkovitosti citotoksičnega zdravila zaradi povečane presnove v jetrih zaradi fenitoina.

Itrakonazol: kot pri vseh alkaloidih rožnatega zimzelena, pride do povečane nevrotoksičnosti alkaloidov rožnatega zimzelena zaradi zmanjšanja njihove presnove v jetrih.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati

Cisplatin: Pri kombiniranju vinorelbina s cisplatinom v več ciklih zdravljenja ne pride do medsebojnih farmakokinetičnih interakcij. Vendar je incidenca granulocitopenije, povezane z uporabo vinorelbina v kombinaciji s cisplatinom, višja kot v primeru uporabe vinorelbina v monoterapiji.

Mitomycin C: povišano tveganje za bronhospazem in dispnejo, v redkih primerih se je pojavil intersticijski pnevmonitis.

Ciklosporin, takrolimus: prekomerna imunosupresija s tveganjem za limfoproliferacijo.

Ker so alkaloidi rožnatega zimzelena znani kot substrati za P-glikoprotein in ker ni bilo specifičnih študij, je potrebna posebna previdnost pri kombiniranju vinorelbina z močnimi modulatorji tega membranskega prenašalca.

Kombinacija vinorelbina z drugimi zdravili z znano toksičnostjo za kostni mozeg bo verjetno poslabšala mielosupresivne neželene učinke.

Pri kombiniranju vinorelbina z različnimi drugimi kemoterapevtiki (paklitaksel, docetaksel, kapecitabin in peroralni ciklofosfamid) ni bilo opaziti nobene klinično pomembne farmakokinetične interakcije.

Ker CYP3A4 večinoma sodeluje pri presnavljanju vinorelbina, bi se lahko pri kombiniranju z močnimi zaviralci tega izoencima (npr. azolski antimikotiki, kot sta ketokonazol in itrakonazol) povečale koncentracije vinorelbina v krvi, pri kombiniranju z močnimi sredstvi za induciranje tega izoencima (npr. rifampicin, fenitoin) pa bi se lahko zmanjšale koncentracije vinorelbina v krvi.

Antiemetična zdravila, kot so zaviralci 5HT₃ (npr. ondansetron, granisetron), ne vplivajo na farmakokinetiko mehkih kapsul vinorelbina (glejte poglavje 4.4).

Pri povezavi intravenoznega vinorelbina in lapatiniba v eni klinični študiji I. faze so domnevali, da je prišlo do povišane pojavnosti nevtropenije 3/4. stopnje. V tej študiji je bil priporočen odmerek intravenoznega vinorelbina v tritedenskem razporedu na 1. in 8. dan 22,5 mg/m² v kombinaciji s 1000 mg lapatiniba na dan. Tovrstna kombinacija naj se uporablja previdno.

Zdravljenje z antikoagulanti: kot pri vseh citotoksikih je treba mednarodno normalizirano razmerje (INR) spremljati pogosteje zaradi možnega medsebojnega učinkovanja s peroralnimi antikoagulanti in povečane variabilnosti v koagulaciji pri bolnikih z rakom.

Hrana ne spreminja farmakokinetike vinorelbina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi vinorelbina pri nosečnicah so nezadostni. Študije na živalih so pokazale embriotoksičnost in teratogenost (glejte poglavje 5.3). Na podlagi rezultatov študij na živalih in farmakološkega delovanja zdravila obstaja morebitno tveganje za nenormalnosti zarodka in ploda.

Zato naj se vinorelbina med nosečnostjo ne uporablja, razen če pričakovana korist za posameznico jasno prevlada nad potencialnimi tveganji. Če do nosečnosti pride med zdravljenjem, je treba bolnico obvestiti o tveganjih za nerojenega otroka, treba pa jo je tudi natančno nadzirati. Razmisliti je treba o možnosti genskega svetovanja.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in do tri mesece po zdravljenju uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se vinorelbin izloča v materino mleko.

V študijah na živalih niso preučevali izločanja vinorelbina v mleko. Ker ni mogoče izključiti tveganja za dojenčka, je treba z dojenjem prenehati pred začetkom zdravljenja z vinorelbinom (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Moškim, ki se zdravijo z vinorelbinom, se odsvetuje zaploditev otroka v času zdravljenja in še najmanj tri mesece po zdravljenju. Pred zdravljenjem se je treba posvetovati o konzervaciji sperme zaradi možnosti neplodnosti zaradi zdravljenja z vinorelbinom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli, vendar vinorelbin na podlagi farmakodinamičnega profila, ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zaradi nekaterih neželenih učinkov je vseeno potrebna previdnost pri bolnikih, ki se zdravijo z vinorelbinom: glejte poglavje 4.8.

4.8 Neželeni učinki

Splošna poročana pogostost neželenih učinkov je bila določena iz kliničnih študij pri 316 bolnikih (132 bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč in 184 bolnikov z rakom dojke), ki so prejeli priporočeno shemo odmerjanja vinorelbina (prvi trije odmerki 60 mg/m²/teden, nato pa 80 mg/m²/teden).

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali, razvrščeni glede na organski sistem in glede na pogostnost.

Dodani so bili tudi dodatni stranski učinki v skladu s klasifikacijo MedDRA v okviru poročil iz obdobja trženja, katerih pogostnost je označena kot *Neznana*.

Učinki so bili opisani po skupnih merilih toksičnosti NCI

Zelo pogosti	≥ 1/10
Pogosti	≥ 1/100, < 1/10
Občasni	≥ 1/1000, < 1/100
Redki	≥ 1/10 000, < 1/1000
Zelo redki	< 1/10 000
Pogostnost neznana	Poročila iz obdobja trženja

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi mehke kapsule vinorelbina:

Predmarketinške izkušnje

Najpogostejši neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali, so depresija kostnega mozga z nevtropenijo, anemija in trombocitopenija, gastrointestinalna toksičnost s slabostjo, bruhanje, driska, stomatitis in zaprtje. Zelo pogosto so poročali tudi o utrujenosti in povišani telesni temperaturi.

Izkušnje v obdobju trženja zdravila:

Mehka kapsula vinorelbina se uporablja v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, kot sta cisplatin ali kapecitabin.

Najpogosteje prizadeti organski sistemi iz poročil iz obdobja trženja so: »Bolezni krvi in limfatičnega sistema«, »Bolezni prebavil« in »Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije«. Te informacije so v skladu s predmarketinškimi izkušnjami.

Infekcijske in parazitske bolezni

Zelo pogoste: Bakterijske, virusne ali glivične okužbe brez nevtropenije na različnih mestih G1-4: 12,7 %; G3-4: 4,4 %.

Pogoste: Bakterijske, virusne ali glivične okužbe, ki so posledica depresije kostnega mozga in/ali ogroženosti imunskega sistema (nevtropenične okužbe), so običajno reverzibilne z ustreznim zdravljenjem.
Nevtropenična okužba G3-4: 3,5 %.

Neznana pogostnost: Nevtropenična sepsa;
Zapletena septikemija, včasih s smrtnim izidom
Huda sepsa, včasih z odpovedjo drugih organov
Septikemija.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogoste: Depresija kostnega mozga, ki ima za posledico večinoma nevtropenijo G1-4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G4: 25,9 %, je reverzibilna in ima toksični učinek, ki omejuje odmerke.

Levkopenija G1-4: 70,6 %; G3: 24,7 %; G4: 6 %.

Anemija G1-4: 67,4 %; G3-4: 3,8 %.

Trombocitopenija G1-2: 10,8 %.

Pogoste: G4 Nevtropenija, povezana s povišano telesno temperaturo nad 38 °C, vključno s febrilno nevtropenijo: 2,8 %.

Pogostnost Trombocitopenija G3-4.
neznana: Pancitopenija.

Endokrine motnje

Pogostnost Neustrezno izločanje antidiuretskega hormona (SIADH)
neznana:

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogoste: Anoreksija G1-2: 34,5 %; G3-4: 4,1 %.

Pogostnost Huda hiponatremija

neznana:

Psihiatrične motnje

Pogoste: Nespečnost: G1-2: 2,8 %.

Bolezni živčevja

Zelo pogoste: Nevrosenzorične motnje G1-2: 11,1 % so bile v splošnem omejene na izgubo kitnih refleksov in so bile redko hude.

Pogoste: Nevromotorične motnje G1-4: 9,2 %. G3-4: 1,3 %.

Glavobol: G1-4: 4,1 %, G3-4: 0,6 %.

Vrtoglavica: G1-4: 6 %; G3-4: 0,6 %.

Motnje okusa: G1-2: 3,8 %.

Občasne: Ataksija 3. stopnje: 0,3 %.

Pogostnost Sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije

neznana:

Očesne bolezni

Pogoste: Motnje vida G1-2: 1,3 %.

Srčne bolezni

Občasne: Srčno popuščanje in motnje srčnega ritma.

Pogostnost Miokardni infarkt pri bolnikih z anamnezo in dejavniki tveganja za bolezni srca.

neznana:

Žilne bolezni

Pogoste: Hipertenzija G1-4: 2,5 %; G3-4: 0,3 %.

Hipotenzija G1-4: 2,2 %; G3-4: 0,6 %.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogoste: Dispneja G1-4: 2,8 %; G3-4: 0,3 %.

Kašelj: G1-2: 2,8 %.

Pogostnost Pljučna embolija

neznana:

Bolezni prebavil

Zelo pogoste: Slabost G1-4: 74,7 %; G3-4: 7,3 %.

Bruhanje G1-4: 54,7 %; G3-4: 6,3 %, Podporno zdravljenje, kot na primer z zaviralci 5HT₃ (ondansetron), lahko zmanjšajo pogostnost slabosti in bruhanja (glej poglavje 4.4).

Driska G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7 %.

Stomatitis G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9 %.

Bolečina v trebuhu: G1-4: 14,2 %.

Zaprtje G1-4: 19 %; G3-4: 0,9 %. Predpisovanje odvajal je morda primerno pri bolnikih z anamnezo zaprtja in/ali pri bolnikih, ki prejemajo sočasno zdravljenje z opioidnimi analgetiki (glejte poglavje 4.4).

Gastrične motnje: G1-4: 11,7 %.

Pogoste: Ezofagitis G1-3: 3,8 %; G3: 0,3 %.

Občasne: Disfagija: G1-2: 2,3 %.
Paralitični ileus G3-4: 0,9 % [izjemoma s smrtnim izidom] zdravljenje se lahko nadaljuje po tem, ko se ponovno vzpostavi normalna gibljivost črevesja.
Pogostnost neznana: Krvavitev v prebavilih.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogoste: Bolezni jeter: G1-2: 1,3 %.
Pogostnost neznana: Prehodno povečanje vrednosti jetrnih testov G1-2.

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogoste: Pride lahko do alopecije, ki je običajno blaga: G1-2: 29,4 %.
Pogoste: Kožne reakcije G1-2: 5,7 %.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogoste: Artralgijska, vključno z bolečino v čeljusti, Mialgijska: G1-4: 7 %, G3-4: 0,3 %.

Bolezni sečil

Pogoste: Disurija G1-2: 1,6 %.
Druge urogenitalne bolezni G1-2: 1,9 %.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogoste: Utrujenost/slabo počutje G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5 %; Vročina G1-4: 13,0 %, G3-4: 12,1 %.
Pogoste: Bolečina, vključno z bolečino na mestu tumorja G1-4: 3,8 %, G3-4: 0,6 %.
Mrzlica: G1-2: 3,8 %.

Preiskave

Zelo pogoste: Izguba teže G1-4: 25 %, G3-4: 0,3 %.
Pogoste: Pridobivanje teže G1-2: 1,3 %.

Za intravenozno formulacijo vinorelbina so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih: sistemske alergijske reakcije, močna parestezija, šibkost spodnjih okončin, motnje srčnega ritma, zardevanje, periferna arterijska bolezen, kolaps, angina pectoris, bronhospazem, intersticijska pnevmopatija, pankreatitis, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezestije, sindrom akutne dihalne stiske.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Prevelik odmerek lahko povzroči hipoplazijo kostnega mozga, ki je včasih povezana z okužbo, povišano telesno temperaturo, paralitičnim ileusom in boleznimi jeter.

Zdravljenje

Če zdravnik meni, da je to potrebno, je treba uvesti splošne podporne ukrepe, skupaj s transfuzijo krvi in zdravljenjem z antibiotiki širokega spektra. Za vinorelbin ni znanega protistrupa. Priporoča se skrbno nadzorovanje delovanja jeter.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), Alkaloidi rožnatega zimzelena (vinka alkaloidi) in analogi,

Oznaka ATC: L01C A04

Mehanizem delovanja

Vinorelbin je antineoplastično zdravilo iz družine alkaloidov rožnatega zimzelena, vendar je bil za razliko od drugih alkaloidov rožnatega zimzelena katarantinski del vinorelbina strukturno spremenjen. Na molekularni ravni vpliva na dinamično ravnovesje tubulina v mikrotubularnem aparatu celice. Zavira polimerizacijo tubulina in se prednostno veže na mitotične mikrotubule, na aksonalne mikrotubule pa vpliva le v visokih koncentracijah. Sprožitev spiralizacije tubulina je manjša kot pri vinkristinu.

Vinorelbin blokira mitozo na G2-M ter povzroči celično smrt v interfazi ali pri naslednji mitози.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost vinorelbina pri pediatrični populaciji nista bili ugotovljeni. Klinični podatki iz dveh študij II. faze, v katerih so uporabili intravenozni vinorelbin pri 33 in 46 pediatričnih bolnikih s ponavljajočimi se trdnimi tumorji, vključno z rhabdomyosarkomom, drugimi sarkomi mehkega tkiva, Ewingovim sarkomom, liposarkomom, sinovialnim sarkomom, fibrosarkomom, rakom osrednjega živčevja, osteosarkomom in nevroblastomom, v odmerkih od 30 do 33,75 mg/m² D1 in D8 na vsake tri tedne, ali enkrat na teden za šest tednov na vsakih osem tednov, niso pokazali pomembne klinične dejavnosti. Toksični profil je bil podoben tistemu, o katerem so poročali pri odraslih bolnikih. (Glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti vinorelbina so bile ovrednotene v krvi.

Absorpcija

Po peroralnem dovajanju se vinorelbin hitro absorbira, T_{max} pa se doseže v 1,5 do 3 urah, pri čemer je najvišja koncentracija v krvi (C_{max}) približno 130 ng/ml po odmerku 80 mg/m².

Absolutna biološka uporabnost znaša približno 40 %, sočasno zaužitje hrane pa ne spremeni izpostavljenosti vinorelbinu.

Peroralni vinorelbin pri 60 in 80 mg/m² vodi v prisotnost učinkovine v krvi, ki je primerljiva s tisto, ki se doseže z intravenoznim vinorelbinom pri 25 in 30 mg/m².

Prisotnost učinkovine vinorelbin v krvi se poveča sorazmerno z odmerkom do 100 mg/m².

Interindividualna variabilnost izpostavljenosti je podobna po intravenoznem in peroralnem dovajanju.

Distribucija

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je velik, v povprečju znaša 21,21/kg (razpon: 7,5-39,71/kg), kar nakazuje znatno porazdelitev v tkiva.

Vezava na beljakovine v plazmi je šibka (13,5 %), vinorelbin se močno veže na krvne celice, zlasti na trombocite (78 %).

Absorpcija vinorelbina v pljuča je znatna, v skladu z ocenami pljučnih kirurških biopsij, ki so pokazale do 300-krat višje koncentracije kot v serumu. Vinorelbin se ne nahaja v osrednjem živčevju.

Biotransformacija

Vsi metaboliti vinorelbina se tvorijo z izoobliko CYP3A4 citokromov P450, razen 4-O-deacetilvinorelbina, ki ga verjetno tvorijo karboksilesteraze. 4-O-deacetilvinorelbin je edini aktivni presnovek in glavni presnovek, opažen v krvi. Konjugati sulfata in glukuronida niso prisotni.

Izločanje

Povprečen končni razpolovni čas vinorelbina je približno 40 ur. Očistek v krvi je visok, blizu jeternemu krvnemu pretoku, in znaša 0,72 l/h/kg (razpon: 0,32-1,26 l/h/kg).

Stopnja izločanja skozi ledvice je nizka (< 5 % dovajanega odmerka), in jo večinoma sestavlja osnovna spojina. Izločanje z žolcem je prevladujoča pot izločanja nespremenjenega vinorelbina, in njegovih presnovkov.

Posebne skupine bolnikov

Okvarjena ledvična in jetrna funkcija:

Učinkov okvare ledvic na farmakokinetiko vinorelbina niso preučevali. Vendar zmanjšanje odmerka v primeru zmanjšane delovanja ledvic pri vinorelbinu ni indicirano, zaradi nizke stopnje izločanja skozi ledvice.

Farmakokinetika peroralno dovajanega vinorelbina ni bila spremenjena po dovajanju 60 mg/m² pri bolnikih z blago okvaro jeter (bilirubin < 1,5 × ZMN in ALT in/ali AST med 1,5 in 2,5 × ZMN) in 50 mg/m² pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter (bilirubin med 1,5 in 3 × ZMN, neodvisno od ravni ALT in AST).

Varnost in farmakokinetika vinorelbina pri testnih odmerkih se pri teh bolnikih nista spremenili.

Podatki za bolnike s hudo okvaro jeter niso na voljo, zato se uporabe vinorelbina pri teh bolnikih ne priporoča (glejte poglavji 4.2, 4.4).

Starejši bolniki

Študija s peroralnim vinorelbinom pri starejših bolnikih (≥ 70 let) z NSCLC je dokazala, da starost ne vpliva na farmakokinetiko vinorelbina. Ker pa so starejši bolniki slabotni, je potrebna posebna previdnost pri povečanju odmerka mehke kapsule vinorelbina (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetično/farmakodinamična povezava

Dokazana je bila tesna povezava med prisotnostjo učinkovine v krvi in zmanjšanjem števila levkocitov ali polimorfonuklearnih levkocitov (PMN – polymorphonuclear leukocytes).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mutageni in onkogeni učinki

Vinorelbin povzroči poškodbo kromosomov, v Amesovem preskusu pa ni povzročil mutacij. Spiralizacija vinorelbina pri mitozni lahko povzroči napačno porazdelitev kromosomov. V študijah na živalih je vinorelbin povzročil aneuploidijo in poliploidijo po intravenoznem dovajanju. Torej je mogoče domnevati, da ima lahko vinorelbin mutagene učinke (aneuploidijo) pri ljudeh. Rezultati študij rakotvornih učinkov, kjer je bil vinorelbin dovojan intravenozno enkrat na dva tedna, da bi se izognili toksičnosti, so bili negativni.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Reprodukcijske študije na živalih so pokazale, da je vinorelbin toksičen za zarodek/plod, kar je vodilo v teratogenezo. Pri podganah, ki so enkrat na tri dni prejemale 0,26 mg/kg, niso opazili nobenih učinkov. Po intravenoznem dovajanju 1,0 mg/kg enkrat na tri dni pred in po skotitvi, so pri podganjih mladičih opazili zmanjšano pridobivanje na teži do sedem tednov po rojstvu.

Farmakološka varnost

Pri psih, ki so prejeli vinorelbin v največjem toleriranem odmerku, 0,75 mg/kg, niso opazili hemodinamičnih učinkov; opazili so le nekatere manjše, nebitvene motnje pri repolarizaciji, podobno kot pri drugih preskušanih alkaloidih rožnatega zimzelena.

Pri primatih, ki so prejeli ponavljajoče odmerke vinorelbina 2 mg/kg 39 tednov, niso opazili nikakršnih učinkov na srčno-žilni sistem.

Akutna toksičnost za živali

Znaki prevelikega odmerjanja vključujejo odpadanje dlake, neobičajno vedenje (izčrpanost, zaspanost), pljučne poškodbe, izgubo telesne teže in supresijo kostnega mozga. Resnost teh simptomov se razlikuje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Raztopina za polnjenje:

Makrogol

Glicerol

Brezvodni etanol

Prečiščena voda

Ovojnica kapsule:

Želatina

Glicerol

Tekoči sorbitol, delno dehidriran (E 420)

Titanov dioksid (E 171)

Rumeni železov oksid (E 172) [le za 20 mg]

Rdeči železov oksid (E 172) [le za 30 mg]

Črnilo za tisk

Šelak (E 904)

Črni železov oksid (E 172)

Amonijev hidroksid (E 527)

Propilen glikol (E 1520).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (PVC/PVdC//aluminij), ki vsebujejo 1, 2, 3 ali 4 mehke kapsule.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa,
Mazowieckie, Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/03008/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 8. 6. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 3. 2023