

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

NAVELBINE 10 mg  
NAVELBINE 50 mg  
koncentrát na infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

LIEČIVO	ZLOŽENIE	
	10 mg/1 ml	50 mg/5 ml
vinorelbínium-tartrát (mg)	13,85	69,25
zodpovedá vinorelbínu (mg)	10,00	50,00

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok  
NAVELBINE je číry bezfarebný až slabo žltkastý roztok s hodnotou pH v rozsahu od 3,3 do 3,8.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Vinorelbín je indikovaný u dospelých pacientov:

- na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc v monoterapii alebo v kombinácii s inou chemoterapiou,
- na adjuvantnú liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny,
- na liečbu pokročilého karcinómu prsníka v monoterapii, alebo v kombinácii s inými liečivami.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Výhradne na intravenózne podanie po náležitom nariadení.  
Intratekálne podanie lieku NAVELBINE môže byť smrteľné.  
Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom, pozri časť 6.6.

Odporúča sa, aby sa NAVELBINE podával infúziou s trvaním 6 – 10 minút po nariadení v 20 – 50 ml 0,9 % (9 mg/ml) injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % injekčného roztoku glukózy.

Po podaní sa má žila vždy prepláchnuť infúziou minimálne 250 ml izotonického roztoku.

### Nemalobunkový karcinóm pľúc a pokročilý karcinóm prsníka:

Pri monoterapii je zvyčajnou dávkou 25 – 30 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát týždenne.

Pri kombinovanej chemoterapii sa obvykle udržiava zvyčajná dávka (25 – 30 mg/m<sup>2</sup>), frekvencia podávania sa však zníži, napr. v 1. a 5. deň každé 3 týždne alebo v 1. a 8. deň každé tri týždne podľa liečebného protokolu.

### Podávanie u starších pacientov

V klinickej praxi sa u starších pacientov nezistili významné rozdiely týkajúce sa odpovede na liečbu, hoci u niektorých z týchto pacientov nie je možné vylúčiť vyššiu citlivosť. Farmakokinetika vinorelbínu sa vplyvom veku nemení.

### Podávanie u pacientov s poruchou funkcie pečene:

U pacientov so stredne závažnou alebo so závažnou poruchou funkcie pečene sa farmakokinetika lieku NAVELBINE nemení. Napriek tomu sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene ako preventívne opatrenie odporúča znížená dávka 20 mg/m<sup>2</sup> a dôkladné sledovanie hematologických parametrov (pozri časti 4.4 a 5.2).

### Podávanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek:

Keďže sa obličkami vylučuje iba malé množstvo liečiva, z farmakokinetického hľadiska nie je dôvod na zníženie dávky lieku NAVELBINE u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.4, 5.2).

### Podávanie u detí

Bezpečnosť a účinnosť u detí neboli stanovené, a preto sa podávanie tohto lieku deťom neodporúča.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Známa precitlivenosť na vinorelbín a ostatné alkaloidy z rodu Vinca alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (uvedených v časti 6.1).
- Počet neutrofilov < 1 500/mm<sup>3</sup> alebo závažná infekcia v súčasnosti alebo jej výskyt v nedávnej minulosti (počas posledných 2 týždňov).
- Počet trombocytov < 100 000/mm<sup>3</sup>.
- Kombinácia s vakcínou proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).
- Laktácia (pozri časť 4.6).

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

### Osobitné upozornenia

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

Keďže hlavným rizikom spojeným s liekom NAVELBINE je inhibícia hematopoetického systému, počas liečby sa má vykonávať dôkladné sledovanie hematologických parametrov (stanovenie hladiny hemoglobínu a počet leukocytov, neutrofilov a trombocytov v deň každého nového podania lieku).

Hlavnou nežiaducou reakciou, ktorá limituje dávku, je neutropénia. Tento účinok nie je kumulatívny a najvýraznejšie sa prejaví medzi 7. a 14. dňom po podaní a rýchlo sa vráti do normálneho stavu medzi 5. až 7. dňom. Ak je počet neutrofilov nižší ako 1 500/mm<sup>3</sup> a/alebo počet trombocytov nižší ako 100 000/mm<sup>3</sup>, liečba sa má odložiť až do obnovy normálnych hodnôt.

Ak sa u pacientov vyskytujú prejavy alebo príznaky infekcie, musia sa bezodkladne vyšetriť.

V populácii pacientov japonskej národnosti sa častejšie hlásila intersticiálna choroba pľúc. Tejto osobitnej populácii pacientov sa má venovať osobitná pozornosť.

#### Osobitné opatrenia pri používaní

Pri predpisovaní tohto lieku sa má osobitná pozornosť venovať pacientom s ischemickou chorobou srdca v anamnéze (pozri časť 4.8).

U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa farmakokinetické vlastnosti lieku NAVELBINE nemenia. Informácie týkajúce sa úpravy dávkovania v tejto osobitnej skupine pacientov, pozri v časti 4.2.

Keďže obličkami sa vylučuje iba malé množstvo liečiva, z farmakokinetického hľadiska nie je dôvod na zníženie dávky lieku NAVELBINE u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

NAVELBINE sa nemá podávať súbežne s rádioterapiou, ak ožarované pole zahŕňa pečeň.

Osobitne kontraindikovaný je tento liek v kombinácii s vakcínou proti žltej zimnici a neodporúča sa podávať ho súbežne s inými oslabenými živými vakcínami.

Pri kombinácii lieku NAVELBINE so silnými inhibítormi alebo induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.5 - Interakcie špecifické pre vinorelbín) je nutné postupovať s opatnosťou a jeho kombinácia s fenytoínom (tak ako všetky cytotoxické látky) a s itrakonazolom (tak ako všetky alkaloidy z rodu Vinca) sa neodporúča.

Je potrebné striktné zabrániť akémukoľvek kontaktu lieku s očami; ak je liek vstriednutý pod tlakom, existuje riziko závažného podráždenia a dokonca ulcerácie rohovky. V prípade akéhokoľvek kontaktu lieku s očami sa majú oči okamžite vypláchnuť 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného.

Pri použití intravenózneho liekovej formy lieku NAVELBINE bol hlásený výskyt pľúcnej toxicity vrátane závažného akútneho bronchospazmu, intersticiálnej pneumonitídy, syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS). Priemerný čas do nástupu ARDS po podaní vinorelbínu bol jeden týždeň (v rozsahu 3 až 8 dní).

Podávanie infúzie sa musí okamžite prerušiť u pacientov, u ktorých sa objaví nevysvetliteľná dyspnoe, alebo majú akýkoľvek prejav pľúcnej toxicity.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### **Interakcie spoločné pre všetky cytotoxické látky**

Keďže pri nádorových ochoreniach je zvýšené riziko trombózy, často sa pri nich podávajú antikoagulanciá. Vysoká individuálna variabilita zrážanlivosti krvi v priebehu ochorenia a možnosť interakcie medzi perorálnymi antikoagulanciami a protinádorovou chemoterapiou vyžaduje zvýšenie frekvencie monitorovania INR (medzinárodného normalizovaného pomeru), ak sa dospelo k rozhodnutiu liečiť pacienta perorálnymi antikoagulanciami.

- Kontraindikované súbežné použitie:

Očkovacia látka proti žltej zimnici: riziko vzniku smrteľného systémového ochorenia vyvolaného očkovaním (pozri časť 4.3).

- Neodporúčané súbežné použitie:

Oslabené živé vakcíny (informácie o očkovacej látke proti žltej zimnici pozri v kontraindikovanom súbežnom použití): riziko vzniku potenciálne smrteľného systémového ochorenia vyvolaného

očkovaním. Toto riziko sa zvyšuje u pacientov, ktorých imunitný systém už je potlačený v dôsledku základného ochorenia. Odporúča sa použiť inaktivovanú očkovaciu látku (napr. proti poliomyelitíde), pokiaľ je táto k dispozícii (pozri časť 4.4).

Fenytoín: riziko exacerbácie krčvov následkom poklesu absorpcie fenytoínu v tráviacom trakte vyvolaného cytotoxickým liekom alebo straty účinnosti cytotoxického lieku v dôsledku zvýšenia metabolizmu v pečeni vyvolaného fenytoínom.

- Súbežné použitie, ktoré treba zvážiť:

Cyklosporín, takrolimus: nadmerná imunosupresia s rizikom lymfoproliferácie.

#### **Interakcie špecifické pre alkaloidy z rodu Vinca:**

- Neodporúčané súbežné použitie:

Itrakonazol: zvýšenie neurotoxicity alkaloidov rodu Vinca v dôsledku poklesu ich metabolizmu v pečeni.

- Súbežné použitie, ktoré treba zvážiť:

Mitomycín C: zvýšené riziko vzniku bronchospazmov a dyspnoe, v zriedkavom prípade bola pozorovaná intersticiálna pneumónia.

- Keďže alkaloidy z rodu Vinca sú známe ako substráty pre P-glykoproteín a keďže sa neuskutočnila špecifická štúdia, musí sa postupovať obozretné pri podávaní lieku NAVELBINE v kombinácii so silnými modulátormi tohto membránového transportéra.

#### **Interakcie špecifické pre vinorelbín:**

- Kombinácia lieku NAVELBINE a iných liekov so známym toxickým účinkom na kostnú dreň pravdepodobne zvyšuje myelosupresívne nežiaduce účinky.
- Keďže na metabolizme vinorelbínu sa podieľa hlavne CYP 3A4, kombinácia so silnými inhibítormi tohto izoenzýmu (napr. s ketokonazolom, itrakonazolom) môže zvýšiť koncentrácie vinorelbínu v krvi a kombinácia so silnými induktormi tohto izoenzýmu (napr. s rifampicínom, fenytoínom) môže znížiť koncentrácie vinorelbínu v krvi.
- Pri podávaní lieku NAVELBINE v kombinácii s cisplatinou počas niekoľkých cyklov liečby nedochádza k žiadnej vzájomnej farmakokinetickej interakcii. Avšak výskyt granulocytopenie súvisiacej s použitím lieku NAVELBINE v kombinácii s cisplatinou bol vyšší než pri podávaní lieku NAVELBINE v monoterapii.

Súbežné podávanie vinorelbínu a lapatinibu v jednej klinickej štúdii fázy I naznačilo zvýšený výskyt neutropénie 3./4. stupňa. V tejto štúdii bola odporúčaná dávka intravenózne formy vinorelbínu v trojtýždňovom režime dávkovania 1. deň a 8. deň 22,5 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s lapatinibom podávaným každý deň v dávke 1 000 mg. Tento typ kombinácie sa má podávať s opatnosťou.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### **Gravidita:**

Nie je k dispozícii dostatok údajov o použití vinorelbínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryotoxicitu a teratogenitu (pozri časť 5.3). Na základe výsledkov štúdií na zvieratách a farmakologického účinku lieku existuje riziko embryonálnych a fetálnych abnormalít.

NAVELBINE sa nemá používať počas gravidity, ak individuálny očakávaný prínos zreteľne neprevažuje nad potenciálnym rizikom. Ak pacientka otehotnie počas liečby, má byť informovaná o rizikách pre plod a má byť starostlivo sledovaná. Pacientke sa má poskytnúť genetické poradenstvo.

### **Ženy vo fertilnom veku:**

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a ďalšie 3 mesiace po liečbe.

### **Laktácia:**

Nie je známe, či sa NAVELBINE vylučuje do ľudského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa vylučovanie lieku NAVELBINE do mlieka nesledovalo. Nie je možné vylúčiť riziko pre dojča, preto sa dojčenie musí pred začiatkom liečby s liekom NAVELBINE ukončiť (pozri časť 4.3).

### **Fertilita:**

Mužom liečeným s liekom NAVELBINE sa odporúča, aby nespodili dieťa počas liečby a počas minimálne 3 mesiacov po liečbe. Pred začatím liečby sa má odporučiť konzervácia spermií pre riziko ireverzibilnej neplodnosti ako následku liečby vinorelbínom.

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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale na základe údajov o farmakodynamickom profile vinorelbín neovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov liečených vinorelbínom je však nutná obozretnosť vzhľadom na niektoré nežiaduce účinky tohto lieku.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce reakcie hlásené vo viac ako len ojedinelých prípadoch sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie. *Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )* na základe konvencie frekvencií a klasifikácie orgánových systémov podľa MedDRA.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek sú útlm kostnej drene spojený s neutropéniou, anémia, neurologické poruchy, gastrointestinálna toxicita spojená s nauzeou, vracaním, stomatitídou a zápchou, prechodné vzostupy výsledkov vyšetrení funkcie pečene, alopecia a lokálna flebitída.

Ďalšie nežiaduce reakcie zozbierané zo skúseností po uvedení lieku na trh a klinických skúšaní sú doplnené podľa klasifikácie MedDRA s frekvenciou *neznáme*.

### **Podrobné informácie o nežiaducich reakciách:**

Reakcie boli popísané s použitím klasifikácie WHO (1. stupeň = G1; 2. stupeň = G2; 3. stupeň = G3; 4. stupeň = G4; 1.-4. stupeň = G1-4); 1.-2. stupeň = G1-2; 3.-4. stupeň = G3-4).

### **Infekcie a nákazy**

Časté: bakteriálna, vírusová alebo mykotická infekcia na rôznych miestach (dýchacie cesty, močové cesty, GI trakt atď.), mierna až stredne závažná a zvyčajne reverzibilná pri náležitej liečbe.

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

Veľmi zriedkavé: komplikovaná septikémia a 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 %), reverzibilnej do 5 až 7 dní a nekumulatívnej postupom času.  
anémia (G3-4: 7,4 %).

Časté: môže sa vyskytnúť trombocytopenia (G3-4: 2,5 %), ale len zriedkavo je závažná.

Neznáme: febrilná neutropénia.

pancytopénia  
leukopénia G1-4.

### **Poruchy imunitného systému**

Neznáme: systémové alergické reakcie ako anafylaxia, anafylaktický šok alebo anafylaktoidná reakcia.

### **Poruchy endokrinného systému**

Neznáme: syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).

### **Poruchy metabolizmu a výživy**

Zriedkavé: závažná hyponatriémia.  
Neznáme: anorexia.

### **Poruchy nervového systému**

Veľmi časté: neurologické poruchy (G3-4: 2,7 %), vrátane straty hlbokých šľachových reflexov.  
Po dlhodobo trvajúcej chemoterapii bola hlásená slabosť dolných končatín.  
Menej časté: závažné parestézie so sensorickými a motorickými príznakmi sú ojedinelé.  
Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné.  
Neznáme: bolesť hlavy  
závraty  
ataxia  
syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie

### **Poruchy srdca a srdcovej činnosti**

Zriedkavé: ischemická choroba srdca (angína pectoris, infarkt myokardu, niekedy smrteľný).  
Veľmi zriedkavé: tachykardia, palpitácie a poruchy srdcového rytmu.  
Neznáme: zlyhanie srdca

### **Poruchy ciev**

Menej časté: arteriálna hypotenzia, arteriálna hypertenzia, návaly tepla a periférny chlad.  
Zriedkavé: ťažká hypotenzia, kolaps.

### **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína**

Menej časté: v súvislosti s liečbou s liekom NAVELBINE sa tak, ako pri iných alkaloidoch z rodu Vinca, môže vyskytnúť dyspnoe a bronchospasmus.  
Zriedkavé: bola hlásená intersticiálna pneumopatia, niekedy smrteľná.  
Neznáme: kašeľ G1-2  
syndróm akútnej respiračnej tiesne niekedy smrteľný.  
Pľúcna embólia.

### **Poruchy gastrointestinálneho traktu**

Veľmi časté: stomatitída (G1-4: 15 % pri lieku NAVELBINE v monoterapii).  
nauzea a vracanie (G1-2: 30,4 % a G3-4: 2,2 %). Ich výskyt môže znížiť liečba antiemetikami.  
Zápcha je hlavným symptómom (G3-4: 2,7 %), ktorá zriedkavo progreduje do paralytického ilea pri použití lieku NAVELBINE v monoterapii a (G3-4: 4,1 %) pri kombinácii lieku NAVELBINE s ďalšími chemoterapeutikami.  
Časté: môže sa vyskytnúť hnačka, zvyčajne mierna až stredne závažná.  
Zriedkavé: paralytický ileus, liečba sa môže znovu začať po obnovení normálnej pohyblivosti čriev.  
Hlásená bola pankreatitída.  
Neznáme: krvácanie v gastrointestinálnom trakte  
závažná hnačka  
bolesť brucha

### **Poruchy pečene a žľových ciest**

Veľmi časté: hlásené boli prechodné vzostupy výsledkov vyšetrení funkcie pečene (G1-2) bez klinických príznakov (AST u 27,6 % pacientov a ALT u 29,3 %).  
Neznáme: poruchy funkcie pečene

#### **Poruchy kože a podkožného tkaniva**

Veľmi časté: môže sa vyskytnúť alopecia, zvyčajne mierneho charakteru (G3-4: 4,1 % pri použití lieku NAVELBINE ako jediného chemoterapeutika).  
Zriedkavé: pri liečbe s liekom NAVELBINE boli hlásené generalizované kožné reakcie.  
Neznáme: syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie.  
kožná hyperpigmentácia (serpentinna supravenózna hyperpigmentácia).

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

Časté: artralgia vrátane bolesti čeľuste a myalgia.

#### **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**

Veľmi časté: reakcie v mieste vpichu môžu zahŕňať erytém, pálivú bolesť, zmenu farby žily a lokálnu flebitídu (G3-4: 3,7 % pri použití lieku NAVELBINE ako jediného chemoterapeutika).  
Časté: u pacientov liečených liekom NAVELBINE sa objavila asténia, únava, horúčka, bolesť na rôznych miestach vrátane bolesti na hrudníku a bolesti v mieste nádoru.  
Zriedkavé: pozorovaná bola lokálna nekróza. Výskyt uvedených účinkov je možné obmedziť správnym umiestnením intravenózneho ihly alebo katétra a bolusovou injekciou s následným dostatočným prepláchnutím žily.  
Neznáme: zimnica G1-2

#### **Laboratórne a funkčné vyšetrenia**

Neznáme: zníženie telesnej hmotnosti

Pri perorálnej forme lieku Navelbine sa zaznamenali ešte nasledujúce nežiaduce účinky: neuromotorické poruchy, poruchy vnímania chuti, poruchy zraku, insomnie, dysfágia, ezofagitída, zvýšenie telesnej hmotnosti, dyzúria, iné urogenitálne príznaky.

#### **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 NAVELBINE môže vyvolať hypopláziu kostnej drene niekedy spojenú s infekciou, horúčkou a paralytickým ileom.

### **Urgentná liečba**

Je potrebné prijať všeobecné podporné opatrenia spolu s transfúziou krvi, liečbou rastovými faktormi a širokospektrálnymi antibiotikami, pokiaľ to lekár považuje za nutné.

### **Antidotum**

Nie je k dispozícii antidotum pri predávkovaní liekom NAVELBINE.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanizmus účinku

NAVELBINE je antineoplastický liek zo skupiny alkaloidov z rodu Vinca, ale na rozdiel od ostatných alkaloidov z rodu Vinca bola katarantínová časť vinorelbínu štrukturálne modifikovaná.

Na molekulárnej úrovni pôsobí na dynamickú rovnováhu tubulínu v mikrotubulárnom systéme bunky. Inhibuje polymerizáciu tubulínu a prednostne sa viaže na mitotické mikrotubuly a axonálne mikrotubuly zasahuje iba pri vysokých koncentráciách. Jeho schopnosť špiralizovať tubulín je nižšia než pri vinkristíne.

NAVELBINE blokuje mitózu vo fáze G2-M a spôsobuje usmrtenie bunky v interfáze alebo v nasledujúcom mitotickom delení.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku NAVELBINE u pediatrických pacientov neboli stanovené. Klinické údaje z dvoch štúdií fázy II s jednou liečebnou skupinou, v ktorých sa intravenózne vinorelbín podával 33 a 46 pediatrickým pacientom s rekurentnými solídnymi tumormi, vrátane rabdomyosarkómu, iného sarkómu mäkkých tkanív, Ewingovho sarkómu, liposarkómu, synoviálneho sarkómu, fibrosarkómu, karcinómu centrálného nervového systému, osteosarkómu a neuroblastómu, v dávkach 30 až 33,75 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň a 8. deň každé 3 týždne alebo jedenkrát týždenne počas 6 týždňov každých 8 týždňov, nepreukázali žiadnu významnú klinickú účinnosť. Profil toxicity bol podobný tomu, ktorý bol hlásený u dospelých pacientov ( pozri časť 4.2).

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre vinorelbínu sa vyhodnocovali v krvi.

#### Distribúcia

Rovnovážny distribučný objem je veľký, v priemere 21,2 l.kg<sup>-1</sup> (rozsah: 7,5 – 39,7 l.kg<sup>-1</sup>), čo svedčí o rozsiahlej tkanivovej distribúcii.

Väzba vinorelbínu na plazmatické bielkoviny je nízka (13,5 %). Naopak je dokázaná silná väzba na krvné bunky, obzvlášť na trombocyty (78 %).

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. 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 jediný aktívny metabolit a hlavný metabolit zistený v krvi.

Nájdené neboli žiadne sulfónové ani glukurónové konjugáty.

#### Eliminácia

Priemerný konečný polčas vinorelbínu je okolo 40 hodín. Klírens v krvi je vysoký, približuje sa prietoku krvi pečenu a je v priemere 0,72 l.h<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> (rozsah: 0,32 – 1,26 l.h<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>).

Vylučovanie obličkami je nízke (< 20 % podanej intravenózne dávky) a tvorí ho hlavne pôvodná zlúčenina. Vylučovanie žľou je najdôležitejšia cesta vylučovania a to tak nezmeneného vinorelbínu, ktorý predstavuje hlavnú zistenú zlúčeninu, ako aj jeho metabolitov.

#### *Osobitné skupiny pacientov*

#### *Porucha funkcie obličiek a pečene*



Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku vinorelbínu sa nesledoval. Zníženie dávky v prípade zníženej funkcie obličiek však nie je indikované, keďže obličkami sa vylučuje iba malé množstvo vinorelbínu.

Prvá štúdia zaznamenala vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku vinorelbínu. Táto štúdia bola vykonaná s pacientkami s karcinómom prsníka, ktoré mali metastázy v pečeni a dospelo sa v nej k záveru, že k zmene priemernej hodnoty klírensu vinorelbínu došlo len v prípade postihnutia pečene väčšieho ako 75 %. Farmakokinetická štúdia fázy I s úpravou dávky bola vykonaná s onkologickými pacientmi s poruchou funkcie pečene: 6 pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu  $\leq$  2-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (*Upper Limit of Norm* - ULN) a hodnota transamináz  $\leq$  5-násobok ULN) bolo liečených dávkou do 25 mg/m<sup>2</sup> a 8 pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu  $>$  2-násobok ULN a/alebo hodnota transamináz  $>$  5-násobok ULN) bolo liečených dávkou do 20 mg/m<sup>2</sup>. Priemerná hodnota celkového klírensu v týchto dvoch podskupinách pacientov bola podobná ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. U pacientov so stredne závažnou alebo so závažnou poruchou funkcie pečene preto nie je farmakokinetika vinorelbínu pozmenená. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa napriek tomu ako preventívne opatrenie odporúča znížená dávka 20 mg/m<sup>2</sup> a dôkladné monitorovanie hematologických parametrov (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Starší pacienti*

Štúdia s liekom NAVELBINE u starších pacientov ( $\geq$  70 rokov) s NSCLC preukázala, že farmakokinetika vinorelbínu sa vplyvom veku nemení. Keďže sú starší pacienti zraniteľnejší, je potrebná obozretnosť pri zvyšovaní dávky lieku NAVELBINE (pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania).

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Preukázaná bola úzka súvislosť medzi krvnou expozíciou vinorelbínu a znížením počtu leukocytov alebo polymorfonukleárných leukocytov (PMN).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Vinorelbín vyvolal chromozómové poškodenia, ale v Amesovom teste nebol mutagénny. Predpokladá sa, že NAVELBINE môže u človeka spôsobovať mutagénne účinky (vyvolanie aneuploidie a polyploidie).

V štúdiách reprodukčnej toxicity na zvieratách nemal NAVELBINE letálne ani teratogénne účinky na embryo a plod.

U psov, ktorým sa podával vinorelbín v maximálnej tolerovanej dávke, sa nezistili žiadne hemodynamické účinky; zistilo sa iba niekoľko drobných, nevýznamných porúch repolarizácie tak, ako pri iných skúšaných alkaloidoch z rodu Vinca. U primátov, ktorým sa podávali opakované dávky lieku NAVELBINE počas 39 týždňov, nepozoroval sa žiaden účinok na kardiovaskulárny systém.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Voda na injekcie.

### **6.2 Inkompatibility**

NAVELBINE sa nemá riediť v alkalických roztokoch (riziko vyvrážania). Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po nariadení lieku NAVELBINE v 0,9 % (9 mg/ml) injekčnom roztoku chloridu sodného alebo v 5 % injekčnom roztoku glukózy bola fyzikálno-chemická stabilita pri používaní preukázaná počas 1 dňa pri izbovej teplote a vystavení svetlu, 40 dní pri izbovej teplote (+20 °C až +/-5°C) s ochranou pred svetlom alebo 40 dní v chladničke (+2 °C až +8 °C) s ochranou pred svetlom v neutrálnej sklenenej fľaši, v polyvinylchloridových alebo polyetylénových alebo vinylacetátových vakoch.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávaní počas používania a podmienky uchovávaní pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností by čas uchovávaní nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 až 8°C, pokiaľ sa zriedenie neudialo v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C) a chráňte pred svetlom (pozri časť 6.3).  
Neuchovávajúte v mrazničke.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

NAVELBINE sa dodáva v injekčných liekovkách zo skla (typu I) s príslušným objemom, ktoré sú uzavreté butylovou alebo chlórbutylovou zátkou. Zátka je pokrytá hliníkovou obrubou a polypropylénovým viečkom.

Škatuľky s 1 a 10 injekčnými liekovkami s objemom 1 ml.

Škatuľky s 1 a 10 injekčnými liekovkami s objemom 5 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

NAVELBINE môže pripravovať a podávať iba školený personál. Je potrebné používať vhodnú ochranu očí, jednorazové rukavice, tvárovú masku a jednorazovú zásteru. Prípadný rozliaty alebo vytečený roztok sa musí utrieť.

Je potrebné striktné zabrániť akémukoľvek kontaktu s okom. Ak dôjde k akémukoľvek kontaktu s okom, je nutné okamžite dôkladne vypláchnuť oko 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného.

Po dokončení prípravy lieku sa musí akýkoľvek povrch, ktorý prišiel do kontaktu s liekom, dôkladne umyť a treba si umyť ruky a tvár.

Nedochádza k žiadnym inkompatibilitám medzi obsahom a nádobkou lieku, t. j. medzi NAVELBINE a fľaškou z neutrálneho skla, PVC vakom, vinylacetátovým vakom, polyetylénovým vakom alebo infúznou súpravou s PVC hadičkami.

NAVELBINE sa odporúča podávať infúziou trvajúcou 6 – 10 minút po nariadení v 20 – 50 ml 0,9 % (9 mg/ml) injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % injekčného roztoku glukózy.

Po podaní sa má žila dôkladne prepláchnuť infúziou minimálne 250 ml izotonického roztoku.

NAVELBINE sa musí podávať výhradne intravenózne: pred začatím podávania infúzie lieku NAVELBINE je veľmi dôležité overiť si správne umiestnenie kanyly v žile. Ak počas podávania dôjde k extravazácii lieku do okolitého tkaniva, môže nastať značné lokálne podráždenie. V takomto prípade treba podávanie lieku zastaviť, žilu prepláchnuť fyziologickým roztokom a zvyšok dávky podať do druhej žily.

V prípade extravazácie sa môžu bezodkladne podať intravenózne glukokortikoidy, aby sa znížilo riziko flebitídy.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Francúzsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0136/92-S

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

Dátum prvej registrácie: 23. júna 1992  
Dátum posledného predĺženia: 8. februára 2007

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Marec 2023