

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Navirel
10 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vinorelbín (vo forme tartarátu) 10 mg/ml
Každá 1 ml injekčná liekovka obsahuje celkove 10 mg vinorelbínu (vo forme tartarátu).
Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje celkove 50 mg vinorelbínu (vo forme tartarátu).
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát)

Jasný, bezfarebný až svetložltý roztok.

Jednorazová dávka.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Ako monoterapia u pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka (4. stupeň), u ktorých chemoterapia s antracyklínom a taxánom zlyhala alebo je nevhodná.
- Nemalobunkový karcinóm pľúc (3. alebo 4. stupeň).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

- Vinorelbín sa obvykle podáva v dávke 25 – 30 mg/m² povrchu tela raz týždenne.

V kombinácii s inými cytostatikami sa presná dávka musí určiť na základe liečebného protokolu.

Vinorelbín sa má podávať ako pomalá bolusová injekcia (6 – 10 minút) po nariadení s 20 – 50 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5% (w/v) injekčného roztoku glukózy.

Čas podávania periférnej infúzie v trvaní 6 až 10 minút musí byť dodržaný, pretože pri predĺžovaní expozície periférnej infúzii sa zvyšuje riziko podráždenia žily.

Po podaní musí vždy nasledovať infúzia chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), a to najmenej 250 ml, ktorou sa prepláchne žila (pozri časť 6.6).

Maximálna tolerovaná dávka pri jednotlivom podaní: 35,4 mg/m² telesného povrchu.

Maximálna celková dávka pri jednotlivom podaní: 60 mg.

Modifikácie dávkovania

Metabolizmus a klírens vinorelbínu je prevažne hepatický: len 18,5 % dávky sa vylúči v nezmenenej forme močom. Zatiaľ nie je k dispozícii žiadna prospektívna štúdia týkajúca sa farmakodynamických účinkov pri zmenenom metabolizme liečiva, ktorá by poskytla návod na zníženie dávky vinorelbínu u pacientov s funkčnou poruchou pečene alebo obličiek.

Porucha funkcie pečene

U pacientov, ktorí sa vyznačujú stredne závažnou alebo ťažkou poruchou pečene, sa farmakokinetika vinorelbínu nemení.

Napriek tomu sa u pacientov s ťažkou poruchou pečene odporúča ako preventívne opatrenie znížená dávka 20 mg/m² a dôsledné sledovanie hematologických parametrov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na nevýznamnú exkréciu vinorelbínu obličkami nie je z farmakokinetického hľadiska žiaden dôvod pre zníženie dávky vinorelbínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Starší pacienti

Klinická skúsenosť nedetegovala žiadne významné rozdiely medzi staršími pacientmi pokiaľ ide o rýchlosť reakcie, hoci u niektorých z týchto pacientov nemožno vylúčiť zvýšenú senzibilitu. Vekom sa farmakokinetika vinorelbínu nemení (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Výlučne intravenóznym podaním po náležitom zriedení.

Podanie vinorelbínu intratekálnou cestou môže byť fatálne!

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo iné alkaloidy z rodu Vinca alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Počet neutrofilov < 1500/mm³ alebo závažná súbežná alebo nedávna infekcia (počas posledných 2 týždňov)
- Počet trombocytov < 100 000/mm³
- Závažná porucha funkcie pečene nesúvisiaca s nádorovým procesom
- Kombinácia s vakcínou žltej zimnice (pozri časť 4.5)
- Gravidita (pozri časť 4.6)
- Laktácia (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

- Vinorelbín sa má podávať pod dozorom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapie.
- Vinorelbín sa smie podávať len intravenózne. Použitie intratekálnej cesty je kontraindikované. Po podaní musí vždy nasledovať infúzia chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktorým sa prepláchne žila.

- Vinorelbín sa musí podávať intravenózne s veľkou presnosťou: Je dôležité presvedčiť sa pred začiatkom infúzie vinorelbínu, že kanyla je presne zavedená do žily. Ak vinorelbín počas intravenózneho podania unikne mimo žily (extravazácia), môže to spôsobiť značné lokálne podráždenie. V takomto prípade sa musí infúzia okamžite prerušiť, žila prepláchnuť roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a zvyšok dávky sa musí podať do inej žily. Okrem toho zverejnené údaje podporujú použitie liečby hyaluronidázou a suchým teplom v prípade extravazácie. V skorých štádiách nekrózy alebo kompartmentového syndrómu, pri nepoľavujúcej alebo progresívnej bolesti alebo zlyhaní konzervatívnej liečby sa odporúča konzultácia s plastickým chirurgom.
- Liečbu musí sprevádzať dôsledné hematologické sledovanie (pred každou ďalšou injekciou sa musí stanoviť hladina hemoglobínu a počet leukocytov, granulocytov a trombocytov). Nežiaducou reakciou, ktorá limituje dávku, je predovšetkým neutropénia. Tento účinok nie je kumulatívny, keďže má svoj nadir (najnižšiu hodnotu) medzi 7 a 14 dňami po podaní a je rýchlo reverzibilná v priebehu 5 až 7 dní. Ak je počet neutrofilov $<1\,500/\text{mm}^3$ a/alebo počet trombocytov klesne pod $100\,000/\text{mm}^3$, je nutné liečbu pozastaviť, až kým sa hodnoty neupravia, pričom pacienta je treba dôsledne sledovať. Predpokladá sa, že približne u 35 % liečebných programov sa podávanie tohto lieku pozastaví o 1 týždeň.
- Ak sa u pacientov prejavia znaky alebo symptómy črtajúcej sa infekcie, musí byť pacient okamžite vyšetrený.

Osobitné bezpečnostné opatrenia pri používaní

- U pacientov so závažnou poruchou pečene je nutné znížiť dávku: odporúča sa opatrnosť a starostlivé sledovanie hematologických parametrov (pozri časť 4.2 a 5.2).
- V prípade poruchy funkcie obličiek nie je potrebné vzhľadom na nízku úroveň renálnej exkrécie meniť dávku (pozri časť 4.2 a 5.2).
- Vinorelbín sa nesmie podávať súčasne s rádioterapiou, ak pole liečby zasahuje pečeň.
- Silné inhibítory alebo induktory CYP3A4 sa musia podávať opatrne vzhľadom na riziko, že ovplyvnia koncentráciu vinorelbínu (pozri časť 4.5).
- Tento produkt sa vo všeobecnosti neodporúča podávať v kombinácii s itakonazolom (ako u všetkých alkaloidov z rodu Vinca) a fenytoínom (ako u všetkých cytotoxických látok) (pozri časť 4.5).
- Tento produkt je zvlášť kontraindikovaný s vakcínou žltej horúčky a jeho súčasné použitie s inými živými oslabenými vakcínami sa neodporúča (pozri časť 4.5).
- Aby sa predišlo vzniku bronchospazmu – najmä pri kombinovanej liečbe s mitomycínom C – je nutné uvažovať o vhodných preventívnych opatreniach. Ambulantní pacienti musia byť informovaní, že v prípade dyspnoe sa musia ihneď spojiť so svojím lekárom.
- Bola zaznamenaná pulmonárna toxicita vrátane závažného akútneho bronchospazmu, intersticiálnej pneumonitídy alebo syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS), ktoré sa vyskytli pri užívaní vinorelbínu v intravenózne forme (pozri časť 4.8). Priemerný čas do nástupu ARDS po podaní vinorelbínu bol jeden týždeň (rozsah od 3 do 8 dní). Podávanie infúzie sa musí okamžite prerušiť v prípade pacientov, u ktorých sa rozvinie nevysvetliteľné dyspnoe alebo sa preukáže pulmonárna toxicita.
- Intersticiálne choroby pľúc boli častejšie pozorované u japonskej populácie. Preto je treba tejto špecifickej populácii venovať osobitnú pozornosť.

- Odporúča sa, aby osobitná pozornosť bola venovaná pacientom, ktorí majú v anamnéze ischemickú chorobu srdca (pozri časť 4.8).
- Je nutné vyhýbať sa akýmkoľvek kontaktom s očami: v prípade, že sa tento liek vstrekuje do očí pod tlakom, hrozí nebezpečenstvo závažného podráždenia a dokonca ulcerácie rohovky. Ak by došlo ku kontaktu, je treba oči okamžite výdatne prepláchnuť roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie bežné u všetkých cytotoxík

Nakoľko v prípade nádorových onemocnení sa zvyšuje riziko trombózy, často sa používa antikoagulačná liečba. Ak je pacient podrobený antikoagulačnej liečbe, musí sa zvýšiť frekvencia monitorovania INR (International Normalized Ratio = medzinárodný normalizovaný pomer) kvôli vysokej interindividuálnej variabilite zrážanlivosti a možnosti interakcie medzi perorálnymi antikoagulanciami a protinádorovou chemoterapiou.

Súčasné použitie sa neodporúča

Vzhľadom na riziko generalizovanej, eventuálne fatálnej choroby vyvolanej danou vakcínou sa obvykle neodporúča podávať tento produkt v kombinácii so živými oslabenými vakcínami. Toto nebezpečenstvo je zvýšené u pacientov, ktorí sú imunosuprimovaní už svojou základnou chorobou. Odporúča sa používať inaktivovanú vakcínu, ak existuje (poliomyelitis) (pozri časť 4.4).

Kontraindikácia súbežného použitia

U vakcíny žltej zimnice je súčasné používanie s vinorelbínom kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fenytoín: riziko exacerbácie konvulzií v dôsledku zníženia absorpcie fenytoínu v tráviacom trakte cytotoxickými liekmi alebo nebezpečenstvo zvýšenia toxicity alebo strata účinnosti cytotoxických liekov v dôsledku zvýšenia hepatálneho metabolizmu fenytoínom.

Vziať do úvahy súbežné použitie

Ciklosporín, takrolimus: Je treba vziať do úvahy aj rozsiahlu imunosupresiu s rizikom lymfoproliferácie.

Interakcie špecifické pre alkaloidy z rodu Vinca

Súbežné použitie sa neodporúča

Itrakonazol sa nesmie podávať súčasne s vinorelbínom, nakoľko je tu riziko zvýšenej neurotoxicity v dôsledku zníženia ich hepatálneho metabolizmu.

Vziať do úvahy súbežné použitie

Súčasné použitie alkaloidov z rodu Vinca a mitomycínu C zvyšuje riziko bronchospazmu a dyspnoe. V zriedkavých prípadoch, najmä v kombinácii s mitomycínom, bola pozorovaná intersticiálna pneumonitída.

Vinorelbín je substrát P-glykoproteínu a súbežné užívanie inhibítorov (napr. verapamil, ciklosporín a chinidín) alebo induktorov tohto transportného proteínu môže ovplyvniť koncentráciu vinorelbínu.

Špecifické interakcie vinorelbínu

Kombinácie vinorelbínu s inými liekmi so známou toxicitou kostnej drene pravdepodobne zhoršia myelosupresívne nežiaduce reakcie.

Keďže do metabolizmu vinorelbínu je zapojený predovšetkým CYP 3A4, kombinácia so silnými inhibítormi tohto izoenzýmu (napr. itakonazolom, ketokonazolom, klaritromycínom, erytromycínom

a ritonavírom) by mohla zvýšiť koncentrácie vinorelbínu v krvi a kombinácia so silnými induktormi tohto izoenzýmu (napr. rifampicínom, fenytoínom, fenobarbitalom, karbamazepínom a ľubovníkom bodkovaným) môže znížiť koncentrácie vinorelbínu v krvi.

Kombinácie vinorelbínu a cisplatiny (ktorá je veľmi častá) nemá na farmakokinetické parametre žiaden vplyv. No v prípade kombinácie vinorelbínu a cisplatiny je častejší výskyt granulocytopenie než v prípade monoterapie vinorelbínom.

Keď v jednej štúdii klinickej fázy I spojili podávanie intravenózneho vinorelbínu a lapatinibu, výsledky naznačovali zvýšený výskyt neutropénie 3/4 stupňa. V tejto štúdii bola pri kombinácii s dennou dávkou lapatinibu 1 000 mg odporúčaná dávka intravenózne formy vinorelbínu v 3-týždňovom rozvrhu v 1. deň a 8. deň 22,5 mg/m². Tento typ kombinácie sa musí podávať s veľkou opatrnosťou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití vinorelbínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryotoxickú a teratogénickú (pozri časť 5.3). Na základe výsledkov štúdií na zvieratách a farmakologického účinku vinorelbínu existuje podozrenie, že tento liek spôsobuje vrodené malformácie, keď je podávaný počas gravidity.

Navirel je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Ženy počas liečby vinorelbínom nesmú otehotnieť.

V prípade životne dôležitej indikácie liečby gravidnej pacientky sa má vykonať lekárska konzultácia týkajúca sa rizika škodlivých účinkov na dieťa.

Ak dôjde počas liečby k otehotneniu, treba zvážiť možnosť genetickej konzultácie.

Ženy vo fertilnom veku

Vzhľadom na kontraindikáciu počas gravidity a genotoxický potenciál vinorelbínu (pozri časť 5.3) musia ženy vo fertilnom veku používať účinnú antikoncepciu počas liečby a minimálne sedem mesiacov po skončení liečby a musia byť poučené, aby v prípade otehotnenia informovali svojho ošetrojúceho lekára.

Dojčenie

Nie je známe, či sa vinorelbín vylučuje do ľudského mlieka. Vylučovanie vinorelbínu do mlieka zatiaľ nebolo predmetom zvieracích štúdií. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Navirel je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3). Laktácia musí byť pred začiatkom liečby vinorelbínom ukončená (pozri časť 4.3).

Fertilita

Mužom, ktorí sú liečení vinorelbínom, sa neodporúča počas liečby a minimálne 4 mesiace po skončení liečby splodiť dieťa. Vzhľadom na riziko, že v dôsledku liečby vinorelbínom sa pacient stane ireverzibilne neplodným, je treba mu poradiť, aby si našiel možnosť konzervovať svoje sperma.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje, no na základe farmakodynamického profilu Navirelu možno usudzovať, že toto liečivo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak však berieme do úvahy niektoré nežiaduce reakcie vinorelbínu, je u pacientov liečených týmto liekom nutná istá opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky sú: útlm kostnej drene s neutropéniou, anémia, neurologické poruchy a gastrointestinálna toxicita s nauzeou, vracaním, stomatitídou a zápchou, prechodné zvýšenia testov pečeňových funkcií, alopecia a lokálna flebitída.

Pri kombinovanej chemoterapii vinorelbínom s inými protinádorovými liekmi je treba vziať do úvahy, že uvedené nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť častejšie a môžu byť závažnejšie, ako nežiaduce účinky pozorované počas a po monoterapii. Popri tom je treba vziať do úvahy aj ďalšie špecifické nežiaduce účinky iných liekov.

Tabuľka nežiaducich reakcií

V nasledujúcom zozname usporiadanom podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré boli zaznamenané častejšie než ojedinelé prípady. Frekvencie sú definované nasledovne:

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 ($< 1/10\,000$).

Ďalšie nežiaduce reakcie z postmarketingových pozorovaní sú pridané podľa klasifikácie MedDRA s frekvenciou *neznáme* (z dostupných údajov).

Podrobná informácia o nežiaducich reakciách: Reakcie sú popisované s použitím klasifikácie W.H.O (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	<u>Časté</u> Bakteriálne, vírusové alebo fungálne infekcie na rôznych miestach (dýchací, močový, GI trakt), ľahké až stredne závažné a obvykle reverzibilné pri vhodnej liečbe. <u>Menej časté</u> Ťažké sepsy s inými viscerálnymi zlyhaniami, septikémia. <u>Veľmi zriedkavé</u> Komplikovaná septikémia, fatálna septikémia. <u>Neznáme</u> Neutropenická sepsa (s možným fatálnym výsledkom v 1,2 % prípadov).
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté</u> Útlm kostnej drene ústiaci zväčša do neutropénie (G3: 24,3 % a G4: 27,8 % u monoterapie) reverzibilná v priebehu 5 až 7 dní a nekumulatívna v priebehu času, anémia (G3-4: 7,4 % u monoterapie). <u>Časté</u> Trombocytopénia (G34: 2,5 %) – môže sa vyskytnúť, no zriedka je ťažká. <u>Neznáme</u> Febrilná neutropénia, pancytopénia.
Poruchy imunitného systému	<u>Časté</u> Alergické reakcie (kožné reakcie, respiračné reakcie). <u>Neznáme</u> Systémové alergické reakcie (anafylaktické reakcie alebo šok, anafylaktoidné reakcie, angioedém).

Poruchy endokrinného systému	<u>Neznáme</u> Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Zriedkavé</u> Ťažká hyponatriémia. <u>Neznáme</u> Anorexia
Poruchy nervového systému	<u>Veľmi časté</u> Neurologické poruchy (G3: 2,6 %; G4: 0,1 %) vrátane straty hlbokých šľachových reflexov. Po predĺženej chemoterapii bola zaznamenaná slabosť dolných končatín. <u>Menej časté</u> Ťažká parestézia so senzorickými a motorickými príznakmi. Tieto účinky sú väčšinou reverzibilné. <u>Veľmi zriedkavé</u> Guillainov-Barrého syndróm. <u>Neznáme</u> Bolesti hlavy, závrat, ataxia, syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Zriedkavé</u> Ischemické choroby srdca ako angina pectoris, prechodné zmeny elektrokardiogramu, infarkt myokardu, v niektorých prípadoch fatálny. <u>Veľmi zriedkavé</u> Tachykardia, palpitácie a poruchy srdcového rytmu. <u>Neznáme</u> Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev	<u>Menej časté</u> Hypotenzia, hypertenzia, sčervenanie a periférny chlad. <u>Zriedkavé</u> Ťažká hypotenzia, kolaps.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Menej časté</u> V spojitosti s liečbou vinorelbínom ako aj inými alkaloidmi z rodu Vinca sa môže vyskytnúť dyspnoe a bronchospazmus. <u>Zriedkavé</u> Bola zaznamenaná intersticiálna choroba pľúc, v niektorých prípadoch s fatálnym koncom. <u>Veľmi zriedkavé</u> Respiračná insuficiencia. <u>Neznáme</u> Kašeľ (G1-2), pľúcna embólia, syndróm akútnej respiračnej tiesne, v niektorých prípadoch fatálne.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté</u> Hlavným symptómom je zápcha (G3-4: 2,7 %), ktorá zriedkavo progreduje do paralytického ilea pri monoterapii s vinorelbínom (G3-4: 4,1 %) a v kombinácii vinorelbínu s inými chemoterapeutikami. Nauzea a vracanie (G1-2: 30,4 %, G3-4: 2,2 % u monoterapie, antiemetická terapia môže znížiť ich výskyt), stomatitída (G1-4: 15 % u monoterapie), ezofagitída. <u>Časté</u> Hnačka (obvykle ľahká až mierna). <u>Zriedkavé</u> Paralytický ileus; liečba môže pokračovať po obnovení normálnej črevnej mobility, pankreatitída. <u>Neznáme</u> Gastrointestinálne krvácanie, silná hnačka, bolesť brucha.
Poruchy pečene a žľových ciest	<u>Veľmi časté</u> Boli zaznamenané prechodné zvýšenia funkčných pečeňových testov (G1-2) bez klinických symptómov (zvýšený celkový bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza, aspartát-aminotransferáza zvýšená u 27,6 %, alaninaminotransferáza zvýšená u 29,3 %).
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Alopécia obvykle ľahkého charakteru (G3-4: 4,1 % u monoterapie). <u>Zriedkavé</u> Celkové kožné reakcie. <u>Neznáme</u> Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, kožná hyperpigmentácia (serpentinna supravenózna hyperpigmentácia).
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Časté</u> Myalgia, artralgia, bolesť čeluste.

Poruchy obličiek a močových ciest	<u>Časté</u> Zvýšená hladina kreatinínu.
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u> Asténia, únava, horúčka, bolesť na rôznych miestach vrátane bolesti v hrudi a bolesti v mieste lokalizácie nádoru. Reakcie v mieste podania injekcie môžu zahŕňať erytém, páľčivá bolesť, zmenu sfarbenia žily a lokálnu flebitídu (G3-4: 3,7 % pri monoterapii vinorelbínom). <u>Zriedkavé</u> Nekróza v mieste podania injekcie (tento účinok sa dá obmedziť správnym umiestnením intravenózne ihly alebo katétra a dostatočným prepláchnutím žily po podaní bolusovej injekcie). <u>Neznáme</u> Triašky (G1-2).
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Neznáme</u> Pokles telesnej hmotnosti.

V prípade vinorelbínu v perorálnej forme boli hlásené tieto dodatočné nežiaduce účinky: poruchy chuti, poruchy zraku, nespavosť, dysfágia, nárast telesnej hmotnosti, dyzúria a iné genitourinárne symptómy.

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

U ľudí boli zaznamenané prípady náhodného akútneho predávkovania: Takéto prípady môžu vyústiť do hypoplázie kostnej drene a sú niekedy spojené s infekciou, horúčkou a paralytickým ileom. Lekár obvykle podľa svojho názoru iniciuje podpornú liečbu, ako je transfúzia krvi, rastové faktory alebo širokospektrálna antibiotická liečba. Nie je známe žiadne antidotum.

Nakoľko nejestvuje špecifické antidotum pre predávkovanie intravenózne podaného vinorelbínu, sú v prípade predávkovania nutné symptomatické opatrenia, napr.:

- Priebežná kontrola vitálnych funkcií a dôsledné sledovanie pacienta.
- Denná kontrola krvného obrazu, aby sa zistila potreba krvných transfúzií, rastových faktorov a detegovala potreba intenzívnej starostlivosti a minimalizovalo riziko infekcií.
- Preventívne opatrenia alebo terapia paralytického ilea.
- Kontrola obehového systému a funkcie pečene.
- V prípade komplikácií spôsobených infekciami môže byť potrebná liečba širokospektrálnymi antibiotikami. V prípade paralytického ilea môže byť potrebná dekompresia sondou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká a imunomodulátory, alkaloidy z rodu Vinca (zimozeleň) a ich analógy.

ATC kód: L01CA04

Vinorelbín je cytostatické liečivo – alkaloid z rodu Vinca, no na rozdiel od všetkých ostatných alkaloidov z rodu Vinca má jeho katarantínová časť zmenenú štruktúru. Na molekulárnej úrovni pôsobí na dynamickú rovnováhu tubulínu v mikrotubulárnom systéme bunky.

Mechanizmus účinku

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť vinorelbínu u pediatrických pacientov neboli stanovené. Klinické dáta z dvoch jednoramenných štúdií fázy II použitia intravenózneho vinorelbínu u 33 a 46 pediatrických pacientov s rekurentným solídnym nádorom vrátane rhabdomyosarkómu, iných sarkómov mäkkých tkanív, Ewingovho sarkómu, liposarkómu, synoviálneho sarkómu, fibrosarkómu, nádoru centrálneho nervového systému, osteosarkómu, neuroblastómu pri dávkach od 30 do 33,75 mg/m² D1 a D8 každé 3 týždne alebo raz týždenne po dobu 6 týždňov každých 8 týždňov ukázali nie významnú klinickú účinnosť. Profil toxicity bol podobný profilu zaznamenanému u dospelých pacientov (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Liečivo sa vo veľkej miere distribuuje v organizme s distribučným objemom v rozmedzí 25,4 – 40,1 l/kg). V štúdií zahŕňajúcej chirurgickú biopsiu sa zistila významná penetrácia vinorelbínu do pľúcneho tkaniva pri pomeroch koncentrácií tkanivo/plazma vyšších ako 300. Väzba na plazmatické proteíny je mierna (13,5 %) ale na trombocyty silná (78 %). Pri intravenóznom podaní vinorelbínu v dávke do 45 mg/m² bola farmakokinetika lineárna.

Biotransformácia

Vinorelbín je metabolizovaný predovšetkým CYP3A4 cytochrómu P450. Všetky metabolity boli identifikované a žiaden z nich nie je účinný s výnimkou 4-O-deacetylvinorelbínu, ktorý je hlavným metabolitom v krvi.

Eliminácia

Po intravenózne bolusovej injekcii alebo infúzii u pacientov je plazmatická koncentrácia vinorelbínu charakterizovaná trojfázovou exponenciálnou eliminačnou krivkou. Terminálna fáza eliminácie odráža dlhý polčas, presahujúci 40 hodín. Celkový klírens vinorelbínu je vysoký (0,97 – 1,26 l/h/kg).

Renálna eliminácia je nízka (< 20 % dávky). U ľudí sa zistili nízke koncentrácie deacetylvinorelbínu, no vinorelbín sa v moči spravidla zistí v nezmenenej forme. Eliminácia liečiva prebieha prevažne žľou a pozostáva z metabolitov a hlavne nezmeneného vinorelbínu.

Porucha funkcie obličiek

Vplyv dysfunkcie obličiek na farmakokinetiku vinorelbínu nebol študovaný, no zníženie dávky nie je pre nízky stupeň renálnej exkrécie indikované.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s metastázami v pečeni sa zmeny vyskytli iba v priemernom klírense vinorelbínu, keď bolo postihnutých viac ako 75 % pečene. U 6 pacientov s rakovinou so stredne závažnou dysfunkciou pečene (bilirubín $\leq 2 \times$ ULN a aminotransferázy $\leq 5 \times$ ULN) liečených dávkami do 25 mg/m² a u 8 pacientov s rakovinou so závažnou dysfunkciou pečene (bilirubín $> 2 \times$ ULN a/alebo aminotransferázy $> 5 \times$ ULN) liečených dávkami do 20 mg/m², bol priemerný celkový klírens u oboch skupín podobný klírensu pacientov s normálnou funkciou pečene. Tieto údaje však nemusia byť reprezentatívne pre pacientov so zníženou schopnosťou vylučovať liečivo prostredníctvom pečene, a preto sa u pacientov so závažným poškodením pečene odporúča opatrnosť a starostlivé monitorovanie hematologických parametrov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Starší pacienti

V štúdií uskutočnenej s originálnym liekom, v ktorej sa vinorelbín podával starším pacientom (≥ 70 rokov) s nemalobunkovým karcinómom pľúc sa preukázalo, že farmakokinetika vinorelbínu nebola ovplyvnená vekom. Keďže starší pacienti sú slabší, pri zvyšovaní dávky vinorelbínu je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Dá sa predpokladať, že vinorelbín môže mať tiež genotoxické účinky na človeka (indukcia aneuploidie a polyploidie).

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

V reprodukčných štúdiách na zvieratách boli účinky pozorované pri subterapeutických dávkach. Bola pozorovaná embryotoxicita a fetotoxicita, ako je retardácia intrauterinného rastu a oneskorená osifikácia. Pri dávkach toxických pre matku bola pozorovaná teratogenita (zrastanie stavcov chrbtice, chýbajúce rebra). Okrem toho sa znížila spermatogenéza, sekrécia prostaty a semenných mechúrikov, no fertilita sa u potkanov neznížila.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

- Navirel 10 mg/ml infúzny koncentrát sa nemá riediť alkalickými roztokmi (riziko zrážania).
- Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

V neotvorenom obale: 3 roky.

Po otvorení a zriedení:

Po otvorení a zriedení sa musí liek ihneď použiť. Len na jednorazové použitie.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola dokázaná počas 24 hodín pri 2 – 8 °C a pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska by sa produkt mal okamžite použiť. Ak sa prípravok nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania lieku pred použitím zodpovedá používateľ a pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok, by obvykle nemal presiahnuť 24 hod pri teplote 2 – 8 °C.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklená injekčná liekovka typu I s fluórpolyomérom potiahnutou bromobutylovou gumovou zátkou a hliníkovým viečkom.

Veľkosti balenia: 1 ml alebo 5 ml koncentrát v balení po 1 alebo 10 injekčných liekovkách.
Tiež dostupné ako multibalenia so 10 baleniami, z ktorých každé obsahuje 1 injekčnú liekovku.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Prípravu a podanie vinorelbínu musí vykonávať len zaškolený personál. Musia sa používať vhodné ochranné okuliare, jednorazové rukavice, tvárová maska a jednorazový odev. Rozliaty a uniknutý roztok sa musí poutierať.

Je nevyhnutné vyhnúť sa akémukoľvek kontaktu liečiva s očami. Ak sa roztok dostane do styku s očami, okamžite sa musia vypláchnuť veľkým množstvom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Každý exponovaný povrch sa musí po príprave dôkladne očistiť a ruky a tvár sa musia umyť.

Neexistuje žiadna inkompatibilita medzi obsahom a obalom pre Navirel 10 mg/ml infúzny koncentrát a neutrálnou sklenenou fľašou, PVC vakom, vinylacetátovým vakom alebo infúznou súpravou a hadičkami z PVC.

Vinorelbín sa odporúča podávať ako infúzia v priebehu 6 – 10 minút po nariadení s 20 – 50 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % (w/v) injekčného roztoku glukózy.

Po podaní sa žila musí dôkladne prepláchnuť aspoň 250 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Vinorelbín sa musí podávať dôsledne intravenózne. Je veľmi dôležité presvedčiť sa ešte pred začiatkom infúzie vinorelbínu, že kanyla je umiestnená presne do žily. Ak počas podania dôjde k extravazácii lieku do okolitého tkaniva, môže to spôsobiť významné miestne podráždenie. V takom prípade sa musí podanie okamžite prerušiť, žila prepláchnuť roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a zvyšok dávky sa musí podať do inej žily.

Okrem toho zverejnené údaje podporujú použitie liečby hyaluronidázou a suchým teplom v prípade extravazácie. V skorých štádiách nekrózy alebo kompartmentového syndrómu, pri nepoľavujúcej alebo progresívnej bolesti alebo zlyhaní konzervatívnej liečby sa odporúča konzultácia s plastickým chirurgom.

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
Telefón: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0065/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31.1.2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15.10.2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024