

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NAVELBINE 10 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

LÉČIVÁ LÁTKA	SLOŽENÍ	
	10 mg/1 ml	50 mg/5 ml
vinorelbini ditartras (mg)	13,85	69,25
odpovídá vinorelbinum (mg)	10,00	50,00

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

NAVELBINE je čirý bezbarvý až slabě nažloutlý roztok s pH mezi 3,3 až 3,8.

4. KLINICKÉ ÚDAJE**4.1 Terapeutické indikace**

Vinorelbin je indikován u dospělých pacientů:

- k léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic v monoterapii nebo v kombinaci s jinou chemoterapií
- k adjuvantní léčbě nemalobuněčného karcinomu plic v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny
- k léčbě pokročilého karcinomu prsu v monoterapii nebo v kombinaci s jinými látkami.

4.2 Dávkování a způsob podání

Výhradně intravenózní aplikace po odpovídajícím naředění.

Intratekální aplikace přípravku NAVELBINE může být fatální.

Pokyny k použití a manipulaci: viz bod 6.6.

Doporučuje se provést infuzi přípravku NAVELBINE po dobu 6 až 10 minut po naředění ve 20-50 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo v 5% roztoku glukózy.

Po aplikaci má vždy následovat propláchnutí žíly infuzí alespoň 250 ml izotonického roztoku.

Nemalobuněčný karcinom plic a karcinom prsu v pokročilém stádiuPři monoterapii činí obvyklá dávka 25-30 mg/m² jednou týdně.Při kombinované chemoterapii se obvykle dodržuje běžná dávka (25-30 mg/m²), avšak četnost podání se snižuje, např. v 1. a 5. den každé tři týdny, popř. v 1. a 8. den každé tři týdny, podle protokolu léčby.**Podání u starších pacientů**

Klinické zkušenosti nezaznamenaly relevantní rozdíly u starších pacientů, pokud jde o odezvu léčby, ačkoliv vyšší citlivost u některých starších pacientů nelze vyloučit. Věk nemění farmakokinetické vlastnosti vinorelbínu.

Podání u pacientů s poruchou funkce jater

Farmakokinetické vlastnosti přípravku NAVELBINE se u pacientů se středně těžkou či těžkou poruchou funkce jater nemění. Jako preventivní opatření se přesto doporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater snížená dávka 20 mg/m² a podrobné sledování hematologických parametrů (viz body 4.4 a 5.2).

Podání u pacientů s poruchou funkce ledvin

S ohledem na nevýznamné vylučování přes ledviny neexistuje farmakokinetické odůvodnění pro snížení dávky přípravku NAVELBINE u pacientů s ledvinovou insuficiencí (viz body 4.4 a 5.2).

Podání u dětí

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla hodnocena a podání se tedy nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

- Známá hypersenzitivita na vinorelbin a ostatní vinka-alkaloidy
- Počet neutrofilů < 1500/mm³ nebo závažná infekce - současná nebo nedávná (do 2 týdnů)
- Počet trombocytů < 100 000/mm³
- V kombinaci s vakcínou proti žluté zimnici (viz bod 4.5)
- Kojení (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

NAVELBINE má být aplikován pod kontrolou lékaře se zkušenostmi s používáním chemoterapie.

Jelikož hlavním rizikem souvisejícím s přípravkem NAVELBINE je inhibice hematopoetického systému, mají se během léčení provádět podrobná hematologická vyšetřování (určení hladiny hemoglobinu a leukocytů, neutrofilů a trombocytů v den každého nového podání přípravku).

Hlavním nežádoucím účinkem omezujícím dávku je neutropenie. Tento účinek není kumulativní a jeho vrchol nastává 7 až 14 dnů po podání; návrat k normálu proběhne mezi 5 až 7 dny. Je-li počet neutrofilů nižší než 1500 /mm³ a/nebo počet trombocytů nižší než 100 000/mm³, má být léčba odložena až do obnovy normálních hodnot.

Objeví-li se u pacientů známky nebo příznaky infekce, mají být urychleně vyšetřeni.

Zvláštní opatření pro použití

Je nutné věnovat zvláštní péči při předepisování přípravku pacientům s anamnézou ischemické choroby srdeční (viz bod 4.8).

Farmakokinetické vlastnosti přípravku NAVELBINE se u pacientů se středně těžkou či těžkou poruchou funkce jater nemění. Úprava dávky u této konkrétní skupiny pacientů viz bod 4.2.

S ohledem na nízkou úroveň vylučování ledvinami neexistuje farmakokinetické odůvodnění pro snížení dávky přípravku NAVELBINE u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

Přípravek NAVELBINE se nemá podávat souběžně s radioterapií, jestliže oblast ozáření zahrnuje i játra.

Tento přípravek je konkrétně kontraindikován při očkování proti žluté zimnici a jeho souběžné používání s jinými oslabenými živými vakcínami se nedoporučuje.

Je nutné postupovat obezřetně při kombinování přípravku NAVELBINE a silných inhibitorů nebo induktorů CYP3A4 (viz bod 4.5 - Interakce specifické pro vinorelbin), a jeho kombinace s fenytoinem (jako u všech cytotoxických látek) a s itrakonazolem (jako u všech vinka-alkaloidů) se nedoporučuje.

Je nutné důsledně zamezit jakémukoliv kontaktu s očima: existuje riziko závažného podráždění i ulcerace rohovky, dojde-li ke vstříknutí léku pod tlakem. V případě kontaktu se mají oči ihned vymýt roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Při použití intravenózní lékové formy přípravku NAVELBINE byl hlášen výskyt plicní toxicity včetně těžkého akutního bronchospasmu, intersticiální pneumonitidy, syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Průměrný čas do nástupu ARDS po podání vinorelbinu byl jeden týden (v rozsahu 3 až 8 dní). Podávání infuze musí být okamžitě přerušeno u pacientů, u kterých se objeví nevysvětlitelná dušnost nebo mají jakýkoliv projev plicní toxicity.

V japonské populaci bylo častěji hlášeno intersticiální plicní onemocnění. U této specifické populace je potřebná zvláštní pozornost.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce společné pro všechna cytotoxika:

S ohledem na zvýšení rizika trombózy v případě nádorových onemocnění je časté používání antikoagulancií. Vysoká variabilita srážlivosti v průběhu onemocnění u jednotlivých pacientů a možnost interakce mezi perorálními antikoagulanciemi a požadovanou protinádorovou chemoterapií vyžaduje zvýšení frekvence monitorování INR (mezinárodního normalizovaného poměru) v případě rozhodnutí, že pacient bude léčen perorálními antikoagulanciemi.

- Kontraindikované souběžné používání:

Očkovací látka proti žluté zimnici: existuje riziko fatálního generalizovaného onemocnění z vakcíny (viz bod 4.3).

- Nedoporučené souběžné používání:

Oslabené živé vakcíny (pro vakcínu proti žluté zimnici viz kontraindikované souběžné používání): riziko vzniku celkového, potenciálně fatálního onemocnění z vakcíny. Toto riziko je vyšší u pacientů, jejichž imunita je již potlačena základním onemocněním. Doporučuje se použít inaktivovanou vakcínu, je-li k dispozici (poliomyelitida) (viz bod 4.4).

Fenytoin: riziko exacerbace křečí v důsledku poklesu absorpce fenytoinu v zažívacím traktu vyvolaném cytotoxickým přípravkem nebo snížení účinnosti cytotoxického léku kvůli zvýšení jaterního metabolismu vyvolaného fenytoinem.

- Souběžné používání, které je nutné zvážit:

Cyklosporin, takrolimus: nadměrné potlačení imunity (imunosuprese) s rizikem lymfoproliferace.

Specifické interakce vinka-alkaloidů:

- Nedoporučované souběžné používání:

Itrakonazol: vyšší neurotoxicita vinka-alkaloidů kvůli snížení jejich jaterního metabolismu.

- Souběžné používání, které je nutné zvážit:

Mitomycin C: zvýšené riziko bronchospasmu a dyspnoe, ve výjimečných případech byla pozorována intersticiální pneumonitida.

- Jelikož vinka-alkaloidy jsou známy jako substrát pro P-glykoprotein a s ohledem na neexistenci specifické studie, je nutné postupovat obezřetně při kombinaci přípravku NAVELBINE se silnými modulátory tohoto membránového transportéru.

Specifické interakce vinorelbinu:

- Kombinace přípravku NAVELBINE s jinými léčivými látkami se známým toxickým účinkem na kostní dřeň pravděpodobně zhorší myelosupresivní nežádoucí účinky.
- Jelikož se na metabolismu vinorelbinu podílí především CYP 3A4, mohla by kombinace se silnými inhibitory tohoto izoenzymu (např. ketokonazol, itrakonazol) zvýšit koncentraci vinorelbinu v krvi a kombinace se silnými induktory tohoto izoenzymu (např. rifampicin, fenytoin) by mohla snížit jeho koncentraci v krvi.
- Neexistuje vzájemná farmakokinetická interakce při kombinování přípravku NAVELBINE s cisplatinou v průběhu několika léčebných cyklů. Výskyt granulocytopenie související s používáním přípravku NAVELBINE v kombinaci s cisplatinou je ale vyšší než v případě samotného přípravku NAVELBINE.

Současné podávání vinorelbinu a lapatinibu v jedné klinické studii fáze I naznačilo zvýšenou incidenci neutropenie stupně 3/4. V této studii byla doporučena dávka intravenózní formy vinorelbinu v třítydenním schématu 1. den a 8. den 22,5 mg/m² při kombinaci s lapatinibem v dávce 1 000 mg podávaným každý den. Tento typ kombinace se musí podávat opatrně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání vinorelbinu těhotným ženám není k dispozici dostatek údajů. Studie na zvířatech prokázaly embryotoxicitu a teratogenitu (viz bod 5.3). Na základě výsledků studií na zvířatech a farmakologického účinku léčivého přípravku existuje riziko embryonálních a fetálních abnormalit.

Přípravek NAVELBINE se proto nesmí podávat v těhotenství, ledaže by individuální očekávaný přínos jasně převažoval nad potenciálními riziky. Pokud během léčby dojde k otěhotnění, je nutno pacientku informovat o rizicích pro nenarozené dítě a je nutno ji pečlivě sledovat. Je nutno zvážit možnost porady s genetikem.

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

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

Muži mají používat účinnou antikoncepci během léčby vinorelbinem a po dobu 4 měsíců po ukončení léčby. Vzhledem k tomu, že vinorelbin je genotoxický, doporučuje se genetické poradenství také těm, kteří chtějí po léčbě počít dítě.

Kojení

Není známo, zda je vinorelbin vylučován do mateřského mléka.

Vylučování vinorelbinu do mléka nebylo ve studiích na zvířatech zkoumáno. Riziko pro kojence nelze vyloučit, takže kojení musí být před zahájením léčby přípravkem NAVELBINE ukončeno (viz bod 4.3).

Fertilita

Mužům léčeným přípravkem NAVELBINE se doporučuje, aby nepočali dítě během léčby a 4 měsíce po ukončení léčby. Před zahájením léčby má být doporučena konzervace spermatu s ohledem na možnost ireverzibilní infertility v důsledku léčby vinorelbinem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje, ale na základě svého farmakodynamického profilu vinorelbini tuto schopnost neovlivňuje. Přesto je u pacientů léčených vinorelbinem nutné postupovat obezřetně s ohledem na některé nežádoucí účinky léku.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované jako více než jen izolované případy; účinky jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů a četnosti. Četnost je definována jako: 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 ($< 1/10000$), podle úmluvy MedDRA pro četnost a klasifikace systémových orgánů.

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou útlum kostní dřeně spojený s neutropenií, anémie, neurologické poruchy, gastrointestinální toxicita s nauzeou, zvracení, stomatitida a zácpa, přechodné zvýšení jaterních testů, alopecie a lokální flebitida.

Další nežádoucí účinky získané sloučením údajů po uvedení přípravku na trh a údajů z klinických studií byly doplněny podle klasifikace MedDRA a jejich četnost byla stanovena jako „není známo“.

Podrobné informace o nežádoucích účincích:

Reakce byly popsány na základě klasifikace WHO (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, virové a mykotické infekce různých částí těla (respirační, močové, gastrointestinální), lehké až středně těžké, obvykle lze upravit vhodnou léčbou.
Méně časté:	Závažná sepsa někdy spojená s orgánovým selháním. 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 vedoucí zejména k neutropenii G3: 24,3 %; G4: 27,8 %, reverzibilní do 5 až 7 dnů, průběžně není kumulativní. Anémie (G3-4: 7,4 %).
Časté:	Trombocytopenie (G3-4: 2,5 %) se může objevit, ale jen málokdy je závažná.
Není známo	Febrilní neutropenie. Pancytopenie Leukopenie G1-4

Poruchy imunitního systému

Není známo:	Systémové alergické reakce jako anafylaxe, anafylaktický šok či anafylaktoidní reakce.
-------------	--

Poruchy endokrinního systému

Není známo	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).
------------	---

Poruchy metabolismu a výživy

Vzácné:	Závažná hyponatremie.
---------	-----------------------

Není známo Anorexie.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Neurologické poruchy (G 3-4: 2,7 %) včetně ztráty hlubokých šlachových reflexů. Po delší chemoterapii byla pozorována slabost dolních končetin.

Méně časté: Nepříliš časté jsou závažné parestezie se sensorickými a motorickými příznaky. Tyto účinky jsou většinou reverzibilní.

Není známo: Bolest hlavy
Závrať
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 periferní chlad.

Vzácné: Těžká hypotenze, kolaps.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: V souvislosti s léčbou přípravkem NAVELBINE se mohou objevit dyspnoe a bronchospasmus, stejně jako u ostatních vinka-alkaloidů.

Vzácné: Byla hlášena intersticiální pneumopatie, někdy fatální.

Není známo: Kašel G1-2
Syndrom akutní respirační tísně, někdy fatální.
Plicní embolie.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Stomatitida (G1-4: 15 % s přípravkem NAVELBINE jako jediným léčivem).
Nauzea a zvracení (G 1-2: 30,4 % a G 3-4: 2,2 %). Antiemetická léčba může snížit jejich výskyt.
Hlavním příznakem je zácpa (G 3-4: 2,7 %), která vzácně přejde do paralytického ileu v případě přípravku NAVELBINE jako jediného léčiva a (G3-4: 4,1 %) v případě kombinace přípravku NAVELBINE a jiných chemoterapeutik.

Časté: Může se objevit průjem, obvykle lehký až středně těžký.

Vzácné: Paralytický ileus, v léčbě lze pokračovat po obnovení běžné peristaltiky.
Byla hlášena také pankreatitida.

Není známo: Gastrointestinální krvácení
Těžký průjem
Bolest břicha

Poruchy jater a žlučových cest

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

Není známo: Porucha funkce jater

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi časté: Může se objevit alopecie, obvykle svou povahou lehká (G3-4: 4,1 % s přípravkem NAVELBINE jako jediným chemoterapeutikem).

Vzácné: V souvislosti s přípravkem NAVELBINE byly hlášeny celkové kožní reakce.

Není známo: Syndrom palmoplantární erytrodysestezie.
Kožní hyperpigmentace (hadovitá 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: Mezi reakce v místě vpichu patří erytém, palčivá bolest, zabarvení žíly a lokální flebitida (G3-4: 3,7 % s přípravkem NAVELBINE jako jediným chemoterapeutikem).

Časté: Pacienti léčení přípravkem NAVELBINE zaznamenali astenii, únavu, horečku, bolest v různých místech včetně hrudníku a bolest v místě nádoru.

Vzácné: Byla pozorována lokální nekróza. Tyto účinky lze omezit správným zavedením intravenózní jehly nebo katétru a injekčním bolusem následovaným důkladným propláchnutím žíly.

Není známo: Zimnice G1-2

Všetření

Není známo: Snížení tělesné hmotnosti

U perorální formy navelbinu byly hlášeny následující další nežádoucí účinky: neuromotorické poruchy, poruchy chuti, poruchy zraku, insomnie, dysfagie, ezofagitida, zvýšení tělesné hmotnosti, dysurie, jiné urogenitální symptomy.

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 NAVELBINE může mít za následek hypoplazii kostní dřevě, někdy spojenou s infekcí, horečkou a paralytickým ileem.

Urgentní léčba

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

Antidotum

Není známa žádná konkrétní protilátka proti předávkování přípravkem NAVELBINE .

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vinka-alkaloidy a analoga

ATC kód: L01CA04

Mechanismus účinku

NAVELBINE je antineoplastický léčivý přípravek ze skupiny vinka-alkaloidů, ale narušuje od ostatních vinka-alkaloidů se u vinorelbínu změnila struktura jeho katarantinové frakce. Tato působí na molekulární úrovni na dynamickou rovnováhu tubulinu v mikrotubulárním ústrojí buňky. Inhibuje polymerizaci

tubulinu a přednostně se spojuje s mitotickými mikrotubuly, přičemž axonální mikrotubuly zasahuje pouze ve vysoké koncentraci. Jeho schopnost spiralizovat tubulin je slabší než v případě vinkristinu.

NAVELBINE blokuje mitózu ve fázi G2-M, způsobuje usmrcení buňky v interfázi nebo ve fázi následující mitózy.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku NAVELBINE u dětských pacientů nebyla stanovena. Klinické údaje ze dvou studií fáze II o jedné skupině s využitím intravenózního vinorelbinu na 33 a 46 dětských pacientech s opakovanými nádory, včetně rhabdomyosarkomu, jiného sarkomu měkké tkáně, Ewingova sarkomu, liposarkomu, synoviálního sarkomu, fibrosarkomu, karcinomu centrálního nervového systému, osteosarkomu, neuroblastomu, při dávkách 30 až 33,75 mg/m² D1 a D8 každé 3 týdny nebo jednou týdně po dobu 6 týdnů každých 8 týdnů neukazují na žádnou smysluplnou klinickou aktivitu. Profil toxicity byl podobný profilu u dospělých pacientů (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry vinorelbinu byly hodnoceny v krvi.

Distribuce

Objem distribuce v ustáleném stavu je značný, v průměru 21,2 l.kg⁻¹ (rozsah: 7,5-39,7 l.kg⁻¹), což ukazuje na rozsáhlou distribuci do tkání.

Vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (13,5 %). Naopak je prokázána jeho silná vazba na krevní buňky, zvláště na trombocyty (78 %).

V plicích dochází ke značnému vychytávání vinorelbinu, což bylo zjištěno při chirurgické biopsi plic, která ukázala koncentraci až 300 krát vyšší než v séru. Vinorelbin se nedostává do centrálního nervového systému.

Biotransformace

Všechny metabolity vinorelbinu vytváří izoforma CYP 3A4 cytochromů P450, s výjimkou 4-O-deacetylvinorelbinu, který je pravděpodobně vytvářen karboxylesterázou. 4-O-deacetylvinorelbin je jediným aktivním metabolitem a hlavním metabolitem zjištěným v krvi.

Žádné konjugáty sulfátu ani glukuronidu.

Eliminace

Střední poločas eliminace vinorelbinu je asi 40 hodin. Krevní clearance je vysoká a blíží se průtoku krve v játrech, činí v průměru 0,72 l/hod⁻¹.kg⁻¹ (rozsah: 0,32 – 1,26 l.hod⁻¹.kg⁻¹).

Eliminace ledvinami je nízká (<20 % intravenózně podané dávky) a zahrnuje většinou základní sloučeninu. Hlavní cestou eliminace je vylučování žlučником, a to v případě nezměněného vinorelbinu, který je hlavní získanou sloučeninou, i jeho metabolitů.

Zvláštní skupiny pacientů

Poškození funkce ledvin a jater

Vliv poruchy ledvin na farmakokinetické vlastnosti vinorelbinu nebyly zkoumány. V případě snížené funkce ledvin však není indikováno snížení dávky vinorelbinu s ohledem na nízkou hladinu eliminace ledvinami.

První studie poukázala na vliv poškození jater na farmakokinetické vlastnosti vinorelbinu. Tato studie byla provedena na pacientech s karcinomem prsu a s následnou přítomností metastáz v játrech a vedla k závěru, že změna střední clearance vinorelbinu byla pozorována pouze tehdy, jestliže bylo zasaženo více než 75 % jater. Mezi pacienty s karcinomem a s jaterní dysfunkcí byla provedena farmakokinetická studie fáze I s

upravenou dávkou. 6 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin ≤ 2 x UNL a transaminázy ≤ 5 x UNL) bylo léčeno dávkou 25 mg/m² a 8 pacientů s těžkou poruchou funkce jater (bilirubin > 2 x UNL a/nebo transaminázy > 5 x UNL) bylo léčeno dávkou 20 mg/m². Střední celková clearance u těchto dvou skupin pacientů byla podobná jako 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 snížená dávka 20 mg/m² a podrobně sledovat hematologické hodnoty (viz body 4.2 a 4.4).

Starší pacienti

Studie přípravku NAVELBINE u starších pacientů (≥ 70 let) s NSCLC ukázala, že farmakokinetické vlastnosti vinorelbinu nejsou věkem ovlivněny. Jelikož jsou ale starší pacienti slabší, má se při zvyšování dávky přípravku NAVELBINE postupovat obezřetně (viz bod 4.2 - Dávkování a způsob podání).

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Mezi krevní hladinou vinorelbinu a snížením počtu leukocytů nebo PMN (polymorfonukleárních leukocytů) byla prokázána úzká souvislost.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vinorelbin způsobil poškození chromozomů, ale při Amesově testu nebyl mutagenní.

Předpokládá se, že NAVELBINE může způsobovat u lidí mutagenní účinky (vyvolání aneuploidie a polyploidie).

Při studiích reprodukční toxicity u zvířat nebyly prokázány ani letální ani teratogenní účinky na embryo či na plod.

U psů používajících vinorelbin v maximální tolerované dávce nebyly zjištěny žádné hemodynamické účinky; bylo pozorováno jen menší, nevýznamné narušení repolarizace, stejně jako u ostatních zkoušených vinka-alkaloidů. U primátů, kteří dostávali opakované dávky přípravku NAVELBINE po dobu 39 týdnů, nebyl pozorován žádný vliv na kardiovaskulární systém.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Přípravek NAVELBINE nemá být ředěn v alkalických roztocích (riziko srážení).

Tento léčivý přípravek se nesmí smíchat s jinými přípravky, s výjimkou přípravků uvedených v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Bylo prokázáno, že po zředění přípravku NAVELBINE v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo v 5% roztoku glukózy je přípravek chemicky a fyzikálně stabilní po dobu 8 dnů při pokojové teplotě (20 °C \pm 5 °C) nebo v chladničce (2 °C – 8 °C), chráněný před světlem, v lahvi z neutrálního skla, popř. ve vaku z PVC nebo vinylacetátu.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2° až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

6.5 Druh obalu a obsah balení

a) lahvička z bezbarvého skla (třída I), chlorbutylová zátka, hliníkový uzávěr, kryt, krabička.

b) lahvička z bezbarvého skla (třída I), butylová zátka, hliníkový uzávěr, kryt, krabička.

Krabička po 1 a 10 lahvičkách po 1 ml.

Krabička po 1 a 10 lahvičkách po 5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravu a aplikaci přípravku NAVELBINE má provádět proškolený zdravotnický pracovník.

Ten má používat vhodnou ochranu očí, jednorázové rukavice, obličejovou masku a jednorázovou zástěru. Případný rozlitý nebo vyteklý přípravek se musí utřít.

Je zapotřebí důsledně zamezit jakémukoliv kontaktu s očima. V případě kontaktu je nutné oči ihned vypláchnout velkým množstvím roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Po dokončení mají být všechny odkryté části těla důkladně vyčištěny a ruce a obličej umyty.

Obsah přípravku NAVELBINE je kompatibilní s neutrální skleněnou lahví, PVC sáčkem, sáčkem z vinylacetátu, polyethylenu a infuzní sadou s PVC hadičkami.

Přípravek NAVELBINE se doporučuje aplikovat formou infuze trvající 6-10 minut po naředění ve 20-50 ml 0,9% (9 mg/ml) roztoku chloridu sodného nebo v 5% glukózovém roztoku. Po podání se má žíla vždy důkladně propláchnout alespoň 250 ml izotonického roztoku.

Přípravek NAVELBINE musí být podáván důsledně intravenózně. Před zahájením infuze je velmi důležité se ujistit, že je kanylka přesně aplikována do žíly. Jestliže přípravek při podávání prosakuje do okolní tkáně, může se objevit značné lokální podráždění. V takovém případě musí být podávání zastaveno, žíla propláchnuta fyziologickým roztokem a zbytek dávky aplikován do jiné žíly. V případě prosáknutí přípravku do okolní tkáně lze ihned 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

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/136/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 6. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 1. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 1. 2024