

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NAVELBINE ORAL 20 mg měkké tobolky

NAVELBINE ORAL 30 mg měkké tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna měkká tobolka obsahuje vinorelbinum 20 mg jako vinorelbini ditartras

Jedna měkká tobolka obsahuje vinorelbinum 30 mg v jako vinorelbini ditartras

Pomocné látky se známým účinkem:

ethanol, sorbitol (E 420).

NAVELBINE ORAL 20 mg měkké tobolky

- ethanol (alkohol) 5 mg

- sorbitol (E 420) 5,36 mg

NAVELBINE ORAL 30 mg měkké tobolky

- ethanol (alkohol) 7,5 mg

- sorbitol (E 420) 8,11 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka

Navelbine Oral 20 mg: měkké, podlouhlé, želatinové tobolky světle hnědé barvy, neprůhledné, lesklé s červeným potiskem N20 obsahující viskózní, čirý, světle žlutý až oranžovožlutý roztok, prostý viditelných částic.

Navelbine Oral 30 mg: měkké podlouhlé želatinové tobolky růžové barvy, neprůhledné, lesklé, s červeným potiskem N30 obsahující viskózní, čirý, světle žlutý až oranžovožlutý roztok, prostý viditelných částic.

### 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

Dávkování

## Dospělí pacienti

- **Při monoterapii:**  
doporučené dávkování je:

### První tři podání

v množství 60 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla, **podávejte jedenkrát týdně.**

### Následující podávání

Po třetím podání se doporučuje zvýšit dávku přípravku Navelbine Oral na 80 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát týdně, s výjimkou pacientů, u kterých poklesl počet neutrofilů jednou pod hodnotu 500/mm<sup>3</sup> nebo více než jednou mezi hodnoty 500 a 1 000/mm<sup>3</sup> během prvních tří podání dávky 60 mg/m<sup>2</sup>.

Počet neutrofilů během prvních tří podání 60 mg/m <sup>2</sup> týdně	Neutrofilý >1000	Neutrofilý ≥ 500 a < 1000 (1 případ)	Neutrofilý ≥ 500 a < 1000 (2 případy)	Neutrofilý <500
Doporučená dávka od čtvrtého podání	80	80	60	60

### Úprava dávky

Pro jakékoliv plánované podání dávky 80 mg/m<sup>2</sup>, je-li počet neutrofilů nižší než 500/mm<sup>3</sup> nebo více než jednou je mezi 500 a 1000/mm<sup>3</sup>, má být podání odloženo až do návratu na normální hodnotu krevního obrazu a dávka má být během následujících tří podání snížena z 80 na 60 mg/m<sup>2</sup> týdně.

Hladina neutrofilů po čtvrtém podání o 80 mg/m <sup>2</sup> týdně	Neutrofilý >1000	Neutrofilý ≥ 500 a < 1000 (1 případ)	Neutrofilý ≥ 500 a < 1000 (2 případy)	Neutrofilý <500
Doporučená dávka od příštího podání	80		60	

Je možné vrátit dávku ze 60 na 80 mg/m<sup>2</sup> týdně, jestliže počet neutrofilů neklesl pod 500/mm<sup>3</sup> nebo více než jednou mezi 500 a 1000/mm<sup>3</sup> během tří podání dávky 60 mg/m<sup>2</sup> podle pravidel definovaných pro první tři podání.

- **Pro kombinovanou léčbu budou dávka a rozpis upraveny podle protokolu léčby**

Na základě klinických studií bylo prokázáno, že perorálně podávaná dávka 80 mg/m<sup>2</sup> odpovídá intravenózní dávce 30 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup> intravenózní dávce 25 mg/m<sup>2</sup>.

Toto je základ kombinované léčby, při které se střídá intravenózní a perorální forma podání, aby se zlepšila kvalita života pacienta.

Pro kombinovanou léčbu budou dávka a rozpis upraveny podle protokolu léčby.

Ani u pacientů s  $BSA \geq 2 \text{ m}^2$  nemá celková dávka nikdy překročit 120 mg týdně při 60  $\text{mg}/\text{m}^2$  a 160 mg týdně při 80  $\text{mg}/\text{m}^2$ .

### **Způsob podání**

Přípravek Navelbine Oral musí být podáván pouze perorálně.

Tobolky Navelbine Oral se polykají celé bez žvýkání, vysávání či rozpouštění a zapijí se vodou. Doporučuje se podávat tobolky během jídla.

### **Podání u starší populace**

Klinické zkušenosti nezaznamenaly žádné podstatné rozdíly u starších pacientů, pokud jde o odezvu, ačkoliv vyšší citlivost u některých starších pacientů nelze vyloučit. Věk nemění farmakokinetické vlastnosti vinorelbinu (viz bod 5.2).

### **Pediatrická populace**

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena a podání se tedy nedoporučuje (viz bod 5.1).

### **Podávání u pacientů s poruchou funkce jater**

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin  $< 1,5 \times \text{ULN}$ , ALT a/nebo AST mezi 1,5 a 2,5  $\times \text{ULN}$ ) lze přípravek Navelbine Oral podávat ve standardní dávce 60  $\text{mg}/\text{m}^2$  týdně. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin mezi 1,5 a 3  $\times \text{ULN}$  bez ohledu na hladinu ALT a AST) je třeba přípravek Navelbine Oral podávat v dávce 50  $\text{mg}/\text{m}^2$  týdně. Podání přípravku Navelbine Oral pacientům s těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje kvůli nedostatku údajů u této populace ke stanovení farmakokinetiky, účinnosti a bezpečnosti (viz body 4.4, 5.2).

### **Podávání u pacientů s poruchou funkce ledvin**

S ohledem na nevýznamné vylučování ledvinami neexistuje farmakokinetické odůvodnění pro snížení dávky přípravku Navelbine Oral u pacientů s vážnou poruchou funkce ledvin (viz body 4.4, 5.2).

Při podávání přípravku Navelbine Oral je nutné dodržovat konkrétní pokyny (viz bod 6.6).

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na vinorelbin a ostatní vinka-alkaloidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Nemoci podstatně ovlivňující vstřebávání přípravku
- Předchozí významná chirurgická resekce žaludku nebo tenkého střeva
- Počet neutrofilů  $< 1500/\text{mm}^3$  nebo těžká infekce - současná nebo nedávná (během 2 týdnů).
- Počet trombocytů  $< 100\,000/\text{mm}^3$
- Kojení (viz bod 4.6)
- Pacienti vyžadující dlouhodobou terapii kyslíkem
- V kombinaci s vakcínou proti žluté zimnici (viz bod 4.5)

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### **Zvláštní upozornění**

Přípravek Navelbine Oral má předepsat lékař se zkušenostmi s používáním chemoterapie a s vybavením, které umožňuje monitorování cytotoxických léčivých přípravků.

Jestliže pacient neúmyslně tobolku rozžvýká nebo vysaje, je nutné vypláchnout ústa vodou nebo v ideálním případě fyziologickým roztokem. Jestliže je tobolka rozříznutá či rozlomená, její tekutý obsah je dráždivý, a proto může při kontaktu s pokožkou, sliznicí anebo s očima způsobit jejich poškození. Poškozené tobolky se nesmí polykat a musí být vráceny do lékárny nebo lékaři ke správné likvidaci.

Jestliže dojde k jakémukoli kontaktu s obsahem, okamžitě omyjte místo důkladně vodou nebo v ideálním případě normálním fyziologickým roztokem.

V případě zvracení během několika hodin po podání léku nikdy dávku neopakujte. Tento stav lze zmírnit podpůrnou léčbou, například podáním antagonistů 5HT<sub>3</sub> (např. ondansetron, granisetron) (viz bod 4.5). Přípravek Navelbine Oral vede k vyššímu výskytu nauzey / zvracení než v případě intravenózního podání. Doporučuje se primární profylaxe antiemetiky.

Během léčení je nutné provádět podrobná hematologická vyšetřování (určení hladiny hemoglobinu a leukocytů, neutrofilů a trombocytů v den každého nového podání přípravku).

Dávkování má být stanoveno podle hematologického stavu pacienta.

- Je-li počet neutrofilů nižší než 1500 /mm<sup>3</sup> a/nebo počet trombocytů nižší než 100 000/mm<sup>3</sup>, má být léčba odložena až do obnovy jejich normálních hodnot.
- Pro zvýšení dávky z 60 na 80 mg/m<sup>2</sup> týdně po třetím podání viz bod 4.2.
- Pro podání dávky 80 mg/m<sup>2</sup>, je-li počet neutrofilů nižší než 500/mm<sup>3</sup> nebo více než jednou je mezi 500 a 1000/mm<sup>3</sup>, má být podání nejen odloženo, ale dávka má být navíc snížena na 60 mg/m<sup>2</sup> týdně. Je možné dávku znovu zvýšit z 60 na 80 mg/m<sup>2</sup> týdně - viz bod 4.2.

Během klinických hodnocení, kdy léčba začala dávkou 80 mg/m<sup>2</sup>, se u několika pacientů objevily nepřiměřené neutropenické komplikace, včetně pacientů se špatným fyzickým stavem. Proto se doporučuje zahájit léčbu dávkou 60 mg/m<sup>2</sup> a zvýšit ji na 80 mg/m<sup>2</sup>, je-li dávka dobře snášena podle popisu v bodě 4.2.

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).
- se špatným fyzickým stavem

Přípravek Navelbine nemá být podáván souběžně s radioterapií, jestliže oblast ozáření zahrnuje i jaterní krajinu.

Kombinace tohoto přípravku a očkovací látky proti žluté zimnici je specificky kontraindikovaná, nedoporučuje se ho podávat ani s jinými oslabenými živými vakcínami. Je nutné postupovat obezřetně a jeho podávání se spíše nedoporučuje při kombinování přípravku Navelbine Oral a silných inhibitorů nebo induktorů CYP3A4 (viz bod 4.5), dále s fenytoinem (stejně jako všechny cytotoxické látky) a itrakonazolem (stejně všechny vinka-alkaloidy).

Perorální tobolky Navelbine Oral byly zkoumány u pacientů s poruchou funkce jater při následujících dávkováních:

- 60 mg/m<sup>2</sup> u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin < 1,5 x ULN a ALT a/nebo AST od 1,5 do 2,5 x ULN);

- 50 mg/m<sup>2</sup> u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin mezi 1,5 a 3 x ULN, bez ohledu na hladinu ALT a AST).

Při sledovaných dávkováních nedošlo u těchto pacientů ke změně bezpečnosti a farmakokinetických vlastností vinorelbínu. Tobolky Navelbine Oral nebyly zkoušeny u pacientů s těžkým poškozením funkce jater, takže se u nich jeho použití nedoporučuje (viz body 4.1, 5.2).

S ohledem na nízkou úroveň vylučování ledvinami neexistuje farmakokinetické odůvodnění pro snížení dávky přípravku Navelbine Oral u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz body 4.1, 5.2).

Tento léčivý přípravek obsahuje 5,36 mg resp. 8,11 mg sorbitolu v jedné tobolce.

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných léčivých přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

Tento léčivý přípravek obsahuje 5 mg resp. 7,5 mg alkoholu (ethanolu) v jedné tobolce. Množství alkoholu v 1 tobolce tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 1 ml piva nebo 1 ml vína. Malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádný pozorovatelný vliv.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### 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 podávání antikoagulační léčby. Vysoká proměnlivost srážlivosti v průběhu onemocnění u jednotlivých pacientů a možnost interakce mezi perorálními antikoagulancii a požadovanou protinádorovou chemoterapií vyžaduje zvýšení frekvence monitorování INR (mezinárodního normalizovaného poměru) v případě rozhodnutí, že pacient bude léčen perorálními antikoagulancii.

- Kontraindikované souběžné používání:

Vakcína proti žluté zimnici: riziko fatálního generalizovaného onemocnění z vakcíny.

- Nedoporučené souběžné používání:

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

Fenytoin: riziko exacerbace křečí z důvodu snížení absorpce fenytoinu v zažívacím traktu kvůli cytotoxickému léku nebo snížení účinnosti cytostatika vzhledem ke zvýšenému jaternímu metabolismu vyvolanému fenytoinem.

- Souběžné užívání, které je nutné zvážit:

Cyklosporin, takrolimus: přílišné potlačení imunity s následným rizikem lymfoproliferace.

##### **Specifické interakce pro vinka-alkaloidy:**

- Nedoporučené souběžné používání:

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

- Souběžné používání, které je nutné zvážit:

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

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

##### **Interakce specifické pro vinorelbin:**

Kombinace přípravku Navelbine Oral s jinými léčivými se známým toxickým účinkem na kostní dřeň pravděpodobně vedou k exacerbaci myelosupresivních nežádoucích účinků.

Neexistuje vzájemná farmakokinetická interakce při kombinování přípravku Navelbine Oral s cisplatinou v průběhu několika léčebných cyklů. Nicméně výskyt granulocytopenie související s podáním přípravku Navelbine Oral v kombinaci s cisplatinou byl ale vyšší, než v případě podání samotného přípravku Navelbine Oral.

Při kombinaci přípravku Navelbine Oral s několika jinými chemoterapeutiky (paklitaxel, docetaxel, kapecitabin a perorální cyklofosfamid) nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

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.

Antiemetika, jako například antagonisté 5HT<sub>3</sub> (např. ondansetron, granisetron), nemění farmakokinetické vlastnosti měkkých tobolek přípravku Navelbine Oral (viz bod 4.4).

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/m<sup>2</sup> při kombinaci s lapatinibem v dávce 1 000 mg podávaným každý den. Tento typ kombinace se musí podávat opatrně.

Jídlo nemění farmakokinetické vlastnosti vinorelbinu.

#### **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 kojení nelze vyloučit, takže kojení musí být před zahájením léčby přípravkem Navelbine Oral ukončeno (viz bod 4.3).

##### **Fertilita**

Mužům léčeným přípravkem Navelbine Oral 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 vinorelbin tuto schopnost neovlivňuje. Přesto je u pacientů léčených vinorelbinem nutné postupovat obezřetně s ohledem na některé nežádoucí účinky léku (viz bod 4.8).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Celková pozorovaná četnost nežádoucích účinků byla stanovena na základě klinických hodnocení na 316 pacientech (132 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic a 184 pacientů s karcinomem prsu), kteří užívali doporučené dávky přípravku Navelbine Oral (první tři podané dávky po 60 mg/m<sup>2</sup> týdně, následované dávkou 80 mg/m<sup>2</sup> týdně).

Pozorované nežádoucí účinky jsou uvedeny v řazení podle orgánu a četnosti.

**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“.**

Účinky byly popsány na základě společných kritérií toxicity NCI.

Velmi časté	≥1/10
Časté	≥1/100 až <1/10
Méně časté	≥1/1 000 až <1/100
Vzácné	≥1/10 000 až <1/1 000
Velmi vzácné	<1/10 000
Není známo	z dostupných údajů nelze určit

#### Nežádoucí účinky pozorované po podání měkkých tobolek Navelbine Oral:

##### Zkušenosti před uvedením přípravku na trh:

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky přípravku jsou úbytek kostní dřeně s neutropenií, anémií a trombocytopenií, gastrointestinální toxicita s nauzeou, zvracením, průjmem, stomatitidou a zácpou. Velmi často byla pozorována také únava a horečka.

##### Zkušenosti po uvedení přípravku na trh:

Měkké tobolky přípravku Navelbine Oral se používají jako samostatné léčivo nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutiky, jako například cisplatinou nebo kapecitabinem.

Mezi třídy orgánových systémů nejčastěji zasažených nežádoucími účinky na základě zkušeností po uvedení na trh patří: „Poruchy krve a lymfatického systému“, „Gastrointestinální poruchy“ a „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“. Tyto informace odpovídají zkušenostem před uvedením přípravku na trh.

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**

Velmi časté: Bakteriální, virové nebo mykotické infekce bez neutropenie v různých místech G1-4: 12,7 %; G3-4: 4,4 %,

Časté: Bakteriální, virové a mykotické infekce vyplývající z útlumu kostní dřeně a/nebo poškození imunitního systému (neutropenické infekce) lze obvykle upravit vhodnou léčbou.

Neutropenická infekce G3-4: 3,5 %

Není známo: Neutropenická sepse

Komplikovaná septikemie, někdy fatální  
Závažná sepsa někdy spojená s orgánovým selháním  
Septikemie

• **Poruchy krve a lymfatického systému**

Velmi časté: Útlum kostní dřeně vedoucí zejména k neutropenii G1-4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G4: 25,9 %, je reverzibilní a představuje limitující faktor podávané dávky.  
Leukopenie G1-4: 70,6 %; G3: 24,7 %; G4: 6 %,  
Anémie G1-4: 67,4 %; G3-4: 3,8 %,  
Trombocytopenie G1-2: 10,8 %,  
Časté: G4 neutropenie související s horečkou vyšší než 38 °C, včetně febrilní neutropenie: 2,8 %.  
Není známo: Trombocytopenie G3-4  
Pancytopenie

• **Endokrinní poruchy**

Není známo: Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)

• **Poruchy metabolismu a výživy**

Velmi časté: Anorexie G1-2: 34,5 %; G3-4: 4,1 %  
Není známo: Těžká hyponatremie

• **Psychiatrické poruchy**

Časté: Insomnie G1-2: 2,8 %

• **Poruchy nervového systému**

Velmi časté: Neurosenzorické poruchy G1-2: 11,1 % byly obecně omezeny na ztrátu šlachových reflexů a zřídka byly závažné.  
Časté: Neuromotorické poruchy G1-4: 9,2 %; G3-4: 1,3 %.  
Bolest hlavy: G1-4: 4,1 %, G3-4: 0,6 %.  
Závratě: G1-4: 6 %; G3-4: 0,6 %.  
Poruchy chuti: G1-2: 3,8 %.  
Méně časté: Ataxie 3. stupně: 0,3 %  
Není známo: Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie.

• **Poruchy oka**

Časté: Poškození zraku G1-2: 1,3 %

• **Srdeční poruchy**

Méně časté: Srdeční selhání, srdeční arytmie  
Není známo: Infarkt myokardu u pacientů s anamnézou srdečních problémů nebo rizikovými faktory pro onemocnění srdce.

• **Cévní poruchy**

Časté: Arteriální hypertenze G1-4: 2,5 %; G3-4: 0,3 %;  
Arteriální hypotenze G1-4: 2,2 %; G3-4: 0,6 %

• **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy**

Časté: Dyspnoe G1-4: 2,8 %; G3-4: 0,3 %.  
Kašel: G1-2: 2,8 %  
Není známo: Plicní embolie.

• **Gastrointestinální poruchy**

Velmi časté: Nauzea: G1-4: 74,7 %; G3-4: 7,3 %;



Zvracení G1-4: 54,7 %; G 3-4: 6,3 %; podpůrná léčba (například perorální setrony) může výskyt nauzey a zvracení snížit.

Průjem G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7 %;

Stomatitida G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9 %,

Bolest břicha: G1-4: 14,2 %

Zácpa G1-4: 19 %; G3-4: 0,9 % Předepsání laxativ může být vhodné u pacientů s anamnézou zácpy a/nebo pacientů, kteří podstupovali souběžnou léčbu morfinem nebo morfinovými mimetiky.

Žaludeční poruchy: G1-4: 11,7 %

Časté: Ezofagitida G1-3: 3,8 %; G3: 0,3 %

Dysfagie: G1-2: 2,3 %

Méně časté: Paralytický ileus G3-4: 0,9 % [výjimečně může být fatální], v léčbě lze pokračovat po obnovení běžné peristaltiky

Není známo: Gastrointestinální krvácení

#### • **Poruchy jater a žlučových cest**

Časté: Porucha funkce jater: G1-2: 1,3 %

Není známo: Přechodné zvýšení funkčních jaterních testů

#### • **Poruchy kůže a podkožní tkáně**

Velmi časté: Může se objevit obvykle lehká alopecie G1-2: 29,4 %.

Časté: Kožní reakce G1-2: 5,7 %

#### • **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně**

Časté: Artralgie včetně bolesti čelisti

Myalgie G 1-4: 7 %, G3-4: 0,3 %

#### • **Poruchy ledvin a močových cest**

Časté: Dysurie G1-2: 1,6 %

Jiné urogenitální symptomy G1-2: 1,9 %

#### • **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

Velmi časté: Únava/malátnost G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5 %;

Horečka G 1-4: 13,0 %, G3-4: 12,1 %

Časté: Bolest, včetně bolesti v místě nádoru G 1-4: 3,8 %, G3-4: 0,6 %.

Zimnice: G1-2: 3,8 %

#### • **Vyšetření**

Velmi časté: Snížení tělesné hmotnosti G1-4: 25 %, G3-4: 0,3 %

Časté: Zvýšení tělesné hmotnosti G1-2: 1,3 %

U intravenózní formy navelbinu byly hlášeny následující další nežádoucí účinky: systémové alergické reakce, těžké parestzie, slabost dolních končetin, poruchy srdečního rytmu, návaly horka, periferní chlad, kolaps, angina pectoris, bronchospasmus, intersticiální pneumopatie, pankreatitida, palmoplantární erytrodysestezie, syndrom akutní respirační tísně.

#### 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*

## 4.9 Předávkování

### Příznaky

Předávkování měkkými tobolkami přípravku Navelbine Oral může mít za následek hypoplazii kostní dřevě, někdy spojenou s infekcí, horečkou a paralytickým ileem a jaterními poruchami.

### Pohotovostní postup

Podle rozhodnutí lékaře mají být dle nutnosti zahájeny obecná podpůrná opatření společně s aplikací krevní transfuze, růstovými faktory a léčbou širokospektrálními antibiotiky. Doporučuje se podrobně sledovat funkce jater.

### Antidotum

Není známo žádné antidotum při předávkování přípravkem Navelbine Oral.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vinka alkaloidy a analoga

ATC kód: L01CA04

#### Mechanismus účinku

Přípravek Navelbine Oral je antineoplastické cytostatikum ze skupiny vinka-alkaloidů. Na rozdíl od všech ostatních vinka-alkaloidů se ale u vinorelbinu 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 na axonální mikrotubuly působí až při dosažení vysoké koncentrace. Jeho schopnost spiralizovat tubulin je nižší než u vinkristinu.

Navelbine Oral blokuje mitózu ve fázi G2-M, způsobuje usmrcení buňky v mezifázi nebo ve fázi následující mitózy.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Navelbine Oral u dětských pacientů nebyla doposud plně 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/m<sup>2</sup> D1 a D8 každé 3 týdny nebo jednou týdně po dobu 6 týdnů každých 8 týdnů neukazují na žádnou významnou 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.

- Absorpce

Po perorálním podání je vinorelbin rychle absorbován. Po podání dávky 80 mg/m<sup>2</sup> je T<sub>max</sub> dosaženo za 1,5 až 3 hodiny při maximální plazmatické koncentraci krve (C<sub>max</sub>) okolo 130 ng/ml.

Absolutní biodisponibilita je okolo 40 %. Současný příjem potravy neovlivňuje koncentraci vinorelbinu v krvi.

Po perorálně podané dávce 60 a 80 mg/m<sup>2</sup> je koncentrace vinorelbinu v krvi srovnatelná s koncentrací přípravku v krvi získanou podáním 25 a 30 mg/m<sup>2</sup> intravenózně.

Krevní expozice vinorelbinu se zvyšuje poměrně s dávkou až do hodnoty 100 mg/m<sup>2</sup>. Proměnlivost expozice u jednotlivců je podobná při intravenózním i perorálním podání.

- **Distribuce**

Objem distribuce v ustáleném stavu je značný, v průměru 21,2 l.kg<sup>-1</sup> (rozsah: 7,5 - 39,7 l.kg<sup>-1</sup>), což ukazuje na rozsáhlou distribuci v tkáních.

Vazba přípravku na plazmatické bílkoviny je nízká (13,5 %). Naopak je prokázána silná vazba na buňky v krvi, zvláště pak na trombocyty (78 %).

V plicích dochází ke značnému vychytávání vinorelbinu, což bylo zjištěno při chirurgické biopsii plic, která ukázala koncentraci až 300krát 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 v krvi.

Nejsou pozorovány 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 0,72 l/hod/kg (rozsah: 0,32-1,26 l/hod/kg).

Eliminace ledvinami je nízká (< 5 % podané dávky) a zahrnuje většinou základní sloučeninu. Hlavním způsobem eliminace je vylučování žlučником, a to v případě nezměněného vinorelbinu, který je hlavní získanou sloučeninou, i jeho metabolitů.

- **Zvláštní skupiny pacientů**

***Porucha funkce ledvin a jater:***

Účinky ledvinové dysfunkce na farmakokinetické vlastnosti vinorelbinu nebyly zkoumány. V případě narušené funkce ledvin však není indikováno snížení dávky vinorelbinu s ohledem na nízkou hladinu eliminace ledvinami.

Farmakokinetické vlastnosti perorálního vinorelbinu se nezměnily po podání dávky 60 mg/m<sup>2</sup> pacientům s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin < 1,5 x ULN a ALT a/nebo AST od 1,5 do 2,5 x ULN) a 50 mg/m<sup>2</sup> pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin od 1,5 do 3 x ULN, bez ohledu na hladinu ALT a AST). Nejsou k dispozici údaje pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater, takže se u nich použití přípravku Navelbine Oral nedoporučuje (viz body 4.3).

***Starší pacienti***

Studie perorálního vinorelbinu u starších pacientů (≥ 70 let) s NSCLC ukázala, že farmakokinetické vlastnosti vinorelbinu nejsou věkem ovlivněny. Jelikož organismus starších pacientů je již oslaben, mělo by se u této skupiny postupovat obezřetně se zvyšováním dávky tobolek Navelbine Oral (viz bod 4.2).

- **Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy**

Mezi expozicí krve a úbytkem 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 vinorelbin může vést u lidí k mutagením účinkům (vyvolání aneuploidie a polyploidie).

Při reprodukčních studiích na zvířatech byl vinorelbin embryo- i fetoletální a teratogenní.

U psů užívajících vinorelbin v maximální tolerované dávce nebyly zjištěny žádné hemodynamické účinky; bylo pozorováno jen menší, nevýznamné poškození repolarizace, stejně jako u ostatních zkušenských vinka-alkaloidů.

U primátů, kteří dostávali opakované dávky vinorelbinu po dobu 39 týdnů, nebyl pozorován žádný vliv na kardiovaskulární systém.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### **Obsah tobolky:**

bezvodý ethanol  
čištěná voda  
glycerol  
makrogol 400

#### **Tobolka:**

želatina  
glycerol 85%  
dehydratovaný sorbitol (sorbitol (E 420), 1,4-sorbitan, mannitol (E 421), vyšší polyoly)  
oxid titaničitý (E 171)  
červený oxid železitý (E 172) (pouze Navelbine Oral 30 mg)  
žlutý oxid železitý (E 172) (pouze Navelbine Oral 20 mg)  
triacylglyceroly se středním řetězcem  
roztok fosfolipidů 53% (fosfatidylcholin, triacylglyceroly)

#### **Červený inkoust:**

kyselina karmínová (E 120)  
hydroxid sodný  
hexahydrát chloridu hlinitého  
hypromelosa  
propylenglykol (E 1520)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Navelbine Oral 20 mg a 30 mg – 3 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al blistr, opatřený bezpečnostní ochrannou fólií, krabička.

Jedna krabička (balení) obsahuje 1 toboleku:

1 x toboleka 20 mg, 1x toboleka 30 mg,

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

##### **Návod k manipulaci s přípravkem:**

Otevření obalu:

1. Odřízněte blistr podél černě vytečkované čáry.
2. Odloupněte měkkou fólii z plastu.
3. Vytlačte toboleku přes hliníkovou fólii.

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 Lavalur

Francie

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Navelbine Oral 20 mg      44/238/02-C

Navelbine Oral 30 mg      44/239/02-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. 9. 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 4. 2014

### **10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU**

3. 1. 2024