

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

NAVELBINE ORAL 20 mg  
NAVELBINE ORAL 30 mg  
mäkké kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

NAVELBINE ORAL 20 mg: jedna mäkká kapsula obsahuje 20 mg vinorelbínu vo forme vinorelbínium-tartarátu.

NAVELBINE ORAL 30 mg: jedna mäkká kapsula obsahuje 30 mg vinorelbínu vo forme vinorelbínium-tartarátu.

Pomocné látky so známym účinkom:

každá 20 mg, 30 mg mäkká kapsula obsahuje etanol, sorbitol (E420).

NAVELBINE ORAL 20 mg mäkké kapsuly

-etanol (alkohol) 5 mg

-sorbitol (E420) 5,36 mg

NAVELBINE ORAL 30 mg mäkké kapsuly

-etanol (alkohol) 7,5 mg

-sorbitol (E420) 8,11 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula

NAVELBINE ORAL 20 mg: mäkké kapsuly sú svetlohnedé s označením „N20“.

NAVELBINE ORAL 30 mg: mäkké kapsuly sú ružové s označením „N30“.

### 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 platíny,
- na liečbu karcinómu prsníka v monoterapii alebo v kombinácii s inými liečivami.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

**Dospelí pacienti**

- **Pri monoterapii:**  
odporúčaný režim je:

### Prvé tri podania:

60 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu, podávané jedenkrát týždenne.

### Následné podania:

Po treťom podaní sa odporúča zvýšiť dávku lieku NAVELBINE ORAL na 80 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát týždenne s výnimkou pacientov, u ktorých počas prvých troch podaní dávky 60 mg/m<sup>2</sup> klesol počet neutrofilov jedenkrát pod 500/mm<sup>3</sup> alebo viac ako jedenkrát v rozmedzí 500 až 1 000/mm<sup>3</sup>.

Počet neutrofilov počas prvých troch podaní 60 mg/m <sup>2</sup> /týždeň	Počet neutrofilov > 1 000	Počet neutrofilov ≥ 500 a < 1 000 (1 prípad)	Počet neutrofilov > 500 a < 1 000 (2 prípady)	Počet neutrofilov < 500
Odporúčaná dávka, počnúc 4. podaním	80	80	60	60

### Úprava dávky

Ak je pri naplánovanom podaní dávky 80 mg/m<sup>2</sup> počet neutrofilov nižší ako 500/mm<sup>3</sup> alebo bol viac ako jedenkrát v rozmedzí 500 až 1 000/mm<sup>3</sup>, podanie sa má odložiť až do normalizácie ich počtu a počas 3 nasledujúcich podaní sa má dávka znížiť z 80 na 60 mg/m<sup>2</sup> týždenne.

Počet neutrofilov po 4. podaní 80 mg/m <sup>2</sup> /týždeň	Počet neutrofilov > 1 000	Počet neutrofilov ≥ 500 a < 1 000 (1 prípad)	Počet neutrofilov ≥ 500 a < 1 000 (2 prípady)	Počet neutrofilov < 500
Odporúčaná dávka, počnúc ďalším podaním	80		60	

Dávka sa môže znovu zvýšiť zo 60 na 80 mg/m<sup>2</sup> týždenne, ak počas 3 podaní dávky 60 mg/m<sup>2</sup> počet neutrofilov neklesol pod 500/mm<sup>3</sup> alebo nebol viac než jedenkrát v rozmedzí 500 až 1 000/mm<sup>3</sup>, a to podľa pravidiel predtým definovaných pre prvé 3 podania.

- **Pri kombinovaných režimoch sa dávka a schéma podávania upravujú podľa liečebného protokolu.**

Na základe údajov z klinických štúdií sa preukázalo, že perorálna dávka 80 mg/m<sup>2</sup> zodpovedá 30 mg/m<sup>2</sup> podaným intravenózne a 60 mg/m<sup>2</sup> zodpovedá 25 mg/m<sup>2</sup>.

Tieto údaje tvorili východisko pre kombinované režimy, pri ktorých sa strieda intravenózne a perorálne podanie, pokiaľ je to výhodnejšie pre pacienta.

Pri kombinovaných režimoch sa dávka a schéma podávania upravujú podľa liečebného protokolu.

Ani u pacientov s telesným povrchom (TP) ≥ 2 m<sup>2</sup> celková dávka nesmie nikdy prekročiť 120 mg týždenne pri podávaní dávky 60 mg/m<sup>2</sup> a 160 mg týždenne pri podávaní dávky 80 mg/m<sup>2</sup>.

### Spôsob podávania

NAVELBINE ORAL sa musí podávať výhradne perorálnou cestou.

Kapsula lieku NAVELBINE ORAL sa má prehltnúť spolu s vodou a nemá sa žuvať ani cmúľať.

Kapsula sa odporúča užívať s malým množstvom jedla.

### 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 nemožno vylúčiť vyššiu citlivosť. Farmakokinetika vinorelbínu sa vplyvom veku nemení (pozri časť 5.2).

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí neboli stanovené, a preto sa podanie tohto lieku neodporúča (pozri časť 5.1).

### Podávanie u pacientov s poruchou funkcie pečene

Pacientom s miernou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu < 1,5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (Upper Limit of Normal, ULN) a hodnota ALT a/alebo AST v rozmedzí 1,5- až 2,5-násobku ULN) sa liek NAVELBINE ORAL môže podávať v obvyklej dávke 60 mg/m<sup>2</sup>/týždeň. Pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu v rozmedzí 1,5- až 3-násobku ULN, nezávisle od hladiny ALT a AST) sa vyžaduje liek NAVELBINE ORAL podávať v dávke 50 mg/m<sup>2</sup>/týždeň. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča podanie lieku NAVELBINE ORAL, pretože nie je k dispozícii dostatok údajov u týchto pacientov, aby bolo možné stanoviť farmakokinetiku, bezpečnosť a účinnosť (pozri časti 4.4, 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 ORAL u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.4, 5.2).

Pri podávaní lieku NAVELBINE ORAL sa musí dodržiavať špecifický návod (pozri časť 6.6).

## **4.3 Kontraindikácie**

- Známa precitlivosť na vinorelbín alebo na iné alkaloidy z rodu Vinca, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ochorenia významne ovplyvňujúce absorpciu lieku.
- Predchádzajúca radikálna chirurgická resekcia žalúdka alebo tenkého čreva.
- Počet neutrofilov < 1 500/mm<sup>3</sup> alebo závažná infekcia v súčasnosti alebo jej výskyt v nedávnej minulosti (v priebehu posledných 2 týždňov).
- Počet trombocytov < 100 000/mm<sup>3</sup>.
- Laktácia (pozri časť 4.6).
- Pacienti, ktorí vyžadujú dlhodobú oxygenoterapiu.
- Kombinácia s vakcínou proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

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

### Osobitné upozornenia

NAVELBINE ORAL musí predpísať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapie a ktorý má k dispozícii vybavenie na monitorovanie cytotoxických liekov.

Ak pacient omylom rozžuje alebo pocmúľa kapsulu, jej tekutý obsah je dráždivá látka. V takomto prípade treba ústa vypláchnuť vodou alebo najlepšie fyziologickým roztokom.

V prípade, že je kapsula rozlomená alebo poškodená, jej tekutý obsah je dráždivá látka, a preto môže pri kontakte s pokožkou, sliznicou alebo očami spôsobiť ich poškodenie. Poškodené kapsuly sa nesmú prehltnúť a musia sa vrátiť do lekárne alebo lekárovi, aby mohli byť náležitým spôsobom zlikvidované. Ak dôjde ku kontaktu s obsahom kapsuly, postihnuté miesto treba ihneď dôkladne umyť vodou alebo najlepšie fyziologickým roztokom.

Ak v priebehu niekoľkých hodín po užití lieku dôjde k vracaniu, podanie tejto dávky sa v žiadnom prípade nesmie zopakovať. Podporná liečba 5HT<sub>3</sub> antagonistami (napr. ondansetrón, granisetrón) môže znížiť výskyt vracania (pozri časť 4.5).

Mäkké kapsuly NAVELBINE ORAL sú spájané s vyšším výskytom nauzey/vracania ako i.v. forma lieku. Odporúča sa primárna profylaxia antiemetikami.

Počas liečby sa musí vykonávať dôkladné monitorovanie hematologických parametrov (v deň každého ďalšieho podania treba stanoviť hladinu hemoglobínu a počet leukocytov, neutrofilov a trombocytov).

Dávkovanie sa má určiť podľa hematologického stavu.

- Ak je počet neutrofilov nižší ako  $1\,500/\text{mm}^3$  a/alebo počet trombocytov nižší ako  $100\,000/\text{mm}^3$ , liečba sa má odložiť až do normalizácie ich počtu.
- Informácie o zvýšení dávky zo  $60$  na  $80\text{ mg/m}^2$  týždenne po treťom podaní si pozrite, prosím, v časti 4.2.
- Ak je pri podávaní dávky  $80\text{ mg/m}^2$  počet neutrofilov nižší ako  $500/\text{mm}^3$  alebo bol viac než jedenkrát v rozmedzí  $500$  až  $1\,000/\text{mm}^3$ , podanie sa má nielen odložiť, ale taktiež treba dávku znížiť na  $60\text{ mg/m}^2$  týždenne. Je možné opätovne zvýšiť dávku zo  $60$  na  $80\text{ mg/m}^2$  týždenne, pozri časť 4.2.

Počas klinických štúdií, v ktorých sa liečba začala dávkou  $80\text{ mg/m}^2$ , vznikli u niekoľkých pacientov, vrátane pacientov so slabým výkonnostným stavom, závažné neutropenické komplikácie. Preto sa ako počiatočná dávka odporúča  $60\text{ mg/m}^2$  a ak je dobre znášaná, môže sa zvýšiť na  $80\text{ mg/m}^2$  tak, ako je to popísané v časti 4.2.

Ak sú u pacientov prítomné prejavy alebo príznaky poukazujúce na infekciu, musia podstúpiť bezodkladné vyšetrenie.

Tento liek obsahuje  $5,36\text{ mg}$  resp.  $8,11\text{ mg}$  sorbitolu v každej kapsule.

Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

Tento liek obsahuje  $5\text{ mg}$  resp.  $7,5\text{ mg}$  alkoholu (etanolu) v každej kapsule.

Množstvo v jednej kapsule tohto lieku zodpovedá menej ako  $1\text{ ml}$  piva alebo  $1\text{ ml}$  vína.

Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

Tento liek obsahuje menej ako  $1\text{ mmol}$  sodíka ( $23\text{ mg}$ ) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### Osobitné opatrenia pri používaní

Osobitná pozornosť je potrebná pri predpisovaní tohto lieku pacientom

- s ischemickou chorobou srdca v anamnéze (pozri časť 4.8),
- so slabým výkonnostným stavom.

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

Kombinácia tohto lieku a očkovacej látky proti žltej zimnici je špecificky kontraindikovaná a neodporúča sa podávať ho súbežne s ďalšími živými oslabenými vakcínami. Musí sa postupovať obozretne pri podávaní lieku NAVELBINE ORAL v kombinácii so silnými inhibítormi alebo induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.5) a neodporúča sa podávať ho v kombinácii s fenytoínom (ako všetky cytotoxiká) a s itraconazolom (ako všetky alkaloidy z rodu Vinca).

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa sledovalo podávanie lieku NAVELBINE ORAL v nasledujúcich dávkach:

- $60\text{ mg/m}^2$  u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu  $< 1,5$ -násobok ULN a hodnota ALT a/alebo AST od  $1,5$ - do  $2,5$ -násobku ULN);
- $50\text{ mg/m}^2$  u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu v rozmedzí  $1,5$ - až  $3$ -násobku ULN, nezávisle od hladiny ALT a AST).

Pri sledovaných dávkach nebola bezpečnosť a farmakokinetika vinorelbínu u týchto pacientov zmenená. NAVELBINE ORAL sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene neskúmal, a preto sa jeho použitie u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.2, 5.2).

Keďže obličkami sa vylučuje iba malé množstvo liečiva, z farmakokinetického hľadiska nie je dôvod na zníženie dávky lieku NAVELBINE ORAL u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 5.2).

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Interakcie spoločné pre všetky cytotoxiká

Keďže pri nádorových ochoreniach je zvýšené riziko trombózy, často sa pri nich podávajú antikoagulancia. Vysoká intraindividuálna 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:

Vakcína proti žltej zimnici: riziko vzniku smrteľného systémového ochorenia vyvolaného očkovaním.

- Neodporúčané súbežné použitie:

Živé oslabené vakcíny (informácie o vakcínach proti žltej zimnici si pozrite v uvedenom 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 vakcínu (napr. proti poliomyelitíde), pokiaľ je k dispozícii.

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

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

### Interakcie špecifické pre vinorelbín

Kombinácia lieku NAVELBINE ORAL a iných liekov so známym toxickým účinkom na kostnú dreň pravdepodobne zvyšuje myelosupresívne nežiaduce účinky.

Pri podávaní lieku NAVELBINE ORAL v kombinácii s cisplatinou počas niekoľkých cyklov liečby nedochádza k žiadnej vzájomnej farmakokinetickej interakcii. Avšak výskyt granulocytopenie

súvisiacej s použitím lieku NAVELBINE ORAL v kombinácii s cisplatinou bol vyšší než pri podávaní lieku NAVELBINE ORAL v monoterapii.

Pri podávaní lieku NAVELBINE ORAL v kombinácii s niekoľkými ďalšími chemoterapeutikami (paklitaxel, docetaxel, kapecitabín a perorálny cyklofosfamid) nebola pozorovaná žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.

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.

Antiemetiká, ako napríklad 5HT<sub>3</sub> antagonisty (napr. ondansetrón, granisetrón), nemenia farmakokinetiku mäkkých kapsúl lieku NAVELBINE ORAL (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie vinorelbínu a lapatinibu v jednej klinickej štúdií fázy I naznačilo zvýšený výskyt neutropénie stupňa 3/4. V tejto štúdií 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.

Jedlo nemení farmakokinetiku vinorelbínu.

#### **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 potenciálne riziko embryonálnych a fetálnych abnormalít. NAVELBINE ORAL sa nemá podávať počas gravidity, ak individuálny očakávaný prínos zreteľne neprevažuje nad potenciálnym rizikom lieku. 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/antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na genotoxický potenciál vinorelbínu (pozri časť 5.3) majú ženy vo fertilnom veku používať účinnú antikoncepciu počas liečby vinorelbínom a 7 mesiacov po liečbe.

Muži majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby vinorelbínom a 4 mesiace po liečbe.

Keďže je vinorelbín genotoxický, genetické poradenstvo sa odporúča aj tým, ktorí chcú po liečbe splodiť dieťa.

##### Laktácia

Nie je známe, či sa vinorelbín vylučuje do ľudského mlieka.

V štúdiách na zvieratách sa vylučovanie vinorelbínu do mlieka nesledovalo.

Nie je možné vylúčiť riziko pre dojča, preto sa dojčenie musí pred začiatkom liečby liekom NAVELBINE ORAL ukončiť (pozri časť 4.3).

##### Fertilita

Mužom liečeným liekom NAVELBINE ORAL sa odporúča, aby nespodili dieťa počas liečby a 4 mesiace po liečbe. Pred začatím liečby sa má odporučiť konzervácia spermií kvôli riziku ireverzibilnej neplodnosti ako následku liečby vinorelbínom.

#### **4.7 Ovplyvnenie 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 opatrnosť vzhľadom na niektoré nežiaduce účinky tohto lieku (pozri časť 4.8).

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Celková hlásená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa stanovila na základe klinických štúdií s 316 pacientmi (132 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc a 184 pacientok s karcinómom prsníka), ktorým bol podávaný liek NAVELBINE ORAL v odporúčanom režime (prvé tri podania v dávke 60 mg/m<sup>2</sup>/týždeň a následne 80 mg/m<sup>2</sup>/týždeň).

Nežiaduce reakcie sú nižšie uvedené podľa orgánových systémov a podľa frekvencie.

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

Reakcie boli popísané s použitím všeobecných kritérií toxicity Národného onkologického ústavu (*National Cancer Institute - NCI*).

Veľmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé	< 1/10 000
Neznáme	z dostupných údajov

#### Nežiaduce účinky hlásené pri mäkkých kapsulách NAVELBINE ORAL:

*Skúsenosti z obdobia pred uvedením lieku na trh:*

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek sú útlm kostnej drene spojený s neutropéniou, anémiou a trombocytopéniou, gastrointestinálna toxicita spojená s nauzeou, vracaním, hnačkou, stomatitídou a zápchou. Únava a horúčka boli taktiež hlásené veľmi často.

*Skúsenosti po uvedení lieku na trh:*

Mäkké kapsuly NAVELBINE ORAL sa používajú v monoterapii alebo v kombinácii s ďalšími chemoterapeutikami alebo cieľovou liečbou liečivami, ako napríklad cisplatina, kapecitabín.

Počas obdobia po uvedení lieku na trh sa zistilo, že najčastejšie postihnuté triedy orgánových systémov sú: poruchy krvi a lymfatického systému, poruchy gastrointestinálneho traktu a celkové poruchy a reakcie v mieste podania. Táto informácia je v zhode so skúsenosťami z obdobia pred uvedením lieku na trh.

#### • Infekcie a nákazy

**Veľmi časté:** bakteriálne, vírusové alebo mykotické infekcie bez neutropénie na rôznych miestach 1. – 4. stupňa: 12,7 %; 3. – 4. stupňa: 4,4 %.

**Časté:** bakteriálne, vírusové alebo mykotické infekcie následkom útlmu kostnej drene a/alebo oslabenia imunitného systému (neutropenické infekcie) sú zvyčajne reverzibilné pri náležitej liečbe.

neutropenická infekcia 3. – 4. stupňa: 3,5 %.

**Neznáme:** neutropenická sepsa.

komplikovaná septikémia a niekedy smrteľná.

závažná sepsa niekedy so zlyhaním ďalších orgánov.

septikémia.

- **Poruchy krvi a lymfatického systému**

- Veľmi časté:** útlm kostnej drene vedúci hlavne k neutropénii 1. – 4. stupňa: 71,5 %; 3. stupňa: 21,8 %; 4. stupňa: 25,9 % je reverzibilný a je toxickým účinkom limitujúcim dávku.  
leukopénia 1. – 4. stupňa: 70,6 %; 3. stupňa: 24,7 %; 4. stupňa: 6 %.  
anémia 1. – 4. stupňa: 67,4 %; 3. – 4. stupňa: 3,8 %.  
trombocytopénia 1. – 2. stupňa: 10,8 %.
- Časté:** neutropénia 4. stupňa spojená s horúčkou nad 38 °C vrátane febrilnej neutropénie: 2,8 %.
- Neznáme:** trombocytopénia 3. – 4. stupňa.  
pancytopenia.

- **Poruchy endokrinného systému**

- Neznáme:** syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).

- **Poruchy metabolizmu a výživy**

- Veľmi časté:** anorexia 1. – 2. stupňa: 34,5 %; 3. – 4. stupňa: 4,1 %..
- Neznáme:** závažná hyponatriémia.

- **Psychické poruchy**

- Časté:** insomnia 1. – 2. stupňa: 2,8 %.

- **Poruchy nervového systému**

- Veľmi časté:** neurosenzorické poruchy 1. – 2. stupňa: 11,1 % boli zvyčajne obmedzené na stratu šľachových reflexov a ojedinele boli závažné.
- Časté:** neuromotorické poruchy 1. – 4. stupňa: 9,2 %; 3. – 4. stupňa: 1,3 %.  
bolesť hlavy: 1. – 4. stupňa: 4,1 %, 3. – 4. stupňa: 0,6 %.  
závraty: 1. – 4. stupňa: 6 %; 3. – 4. stupňa: 0,6 %.  
poruchy vnímania chuti: 1. – 2. stupňa: 3,8 %.
- Menej časté:** ataxia 3. stupňa: 0,3 %.
- Neznáme:** syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie.

- **Poruchy oka**

- Časté:** poruchy videnia 1. – 2. stupňa: 1,3 %.

- **Poruchy srdca a srdcovej činnosti**

- Menej časté:** zlyhanie srdca, arytmia srdca
- Neznáme:** infarkt myokardu u pacientov so srdcovými ochoreniami v anamnéze alebo s rizikovými faktormi pre vznik srdcových ochorení.

- **Poruchy ciev**

- Časté:** arteriálna hypertenzia 1. – 4. stupňa: 2,5 %; 3. – 4. stupňa: 0,3 %.  
arteriálna hypotenzia 1. – 4. stupňa: 2,2 %; 3. – 4. stupňa: 0,6 %.

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

- Časté:** dyspnoe 1. – 4. stupňa: 2,8 %; 3. – 4. stupňa: 0,3 %.  
kašeľ: 1. – 2. stupňa: 2,8 %.
- Neznáme:** pľúcna embólia.

- **Poruchy gastrointestinálneho traktu**

- Veľmi časté:** nauzea 1. – 4. stupňa: 74,7 %; 3. – 4. stupňa: 7,3 %.  
vracanie 1. – 4. stupňa: 54,7 %; 3. – 4. stupňa: 6,3 %; podporná liečba (ako napríklad perorálnymi setrónmi) môže znížiť výskyt nauzey a vracania.  
hnačka 1. – 4. stupňa: 49,7 %; 3. – 4. stupňa: 5,7 %.  
stomatitída 1. – 4. stupňa: 10,4 %; 3. – 4. stupňa: 0,9 %.  
bolesť brucha: 1. – 4. stupňa: 14,2 %.

zápcha 1. – 4. stupňa: 19 %; 3. – 4. stupňa: 0,9 %. Predpísanie laxatív môže byť vhodné u pacientov so zápchou v anamnéze a/alebo ktorí podstupujú súbežnú liečbu morfinom alebo mimetikami morfinového typu.  
žalúdočné poruchy: 1. – 4. stupňa: 11,7 %.  
**Časté:** ezofagitída 1. – 3. stupňa: 3,8 %; 3. stupňa: 0,3 %.  
dysfágia: 1. – 2. stupňa: 2,3 %.  
**Menej časté:** paralytický ileus 3. – 4. stupňa: 0,9 % (výnimočne smrteľný). Liečba sa môže znovu začať po obnovení normálnej pohyblivosti čriev.  
**Neznáme:** gastrointestinálne krvácanie.

- **Poruchy pečene a žlčových ciest**

**Časté:** poruchy funkcie pečene: 1. – 2. stupňa: 1,3 %.  
**Neznáme:** prechodné zvýšenie výsledkov vyšetrení funkcie pečene.

- **Poruchy kože a podkožného tkaniva**

**Veľmi časté:** môže sa vyskytnúť alopecia, zvyčajne mierneho charakteru 1. – 2. stupňa: 29,4 %.  
**Časté:** kožné reakcie 1. – 2. stupňa: 5,7 %.

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

**Časté:** artralgia vrátane bolesti čeluste.  
myalgia 1. – 4. stupňa: 7 %, 3. – 4. stupňa: 0,3 %.

- **Poruchy obličiek a močových ciest**

**Časté:** dyzúria 1. – 2. stupňa: 1,6 %.  
ďalšie urogenitálne príznaky 1. – 2. stupňa: 1,9 %.

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

**Veľmi časté:** únava/malátnosť 1. – 4. stupňa: 36,7 %; 3. – 4. stupňa: 8,5 %.  
horúčka 1. – 4. stupňa: 13,0 %, 3. – 4. stupňa: 12,1 %.  
**Časté:** bolesť vrátane bolesti v mieste nádoru 1. – 4. stupňa: 3,8 %, 3. – 4. stupňa: 0,6 %.  
triaška: 1. – 2. stupňa: 3,8 %.

- **Laboratórne a funkčné vyšetrenia**

**Veľmi časté:** zníženie telesnej hmotnosti 1. – 4. stupňa: 25 %, 3. – 4. stupňa: 0,3 %.  
**Časté:** zvýšenie telesnej hmotnosti 1. – 2. stupňa: 1,3 %.

Pri intravenózne forme lieku Navelbine sa zaznamenali ešte nasledujúce nežiaduce účinky: systémové alergické reakcie, závažná parestézia, slabosť v dolných končatinách, poruchy srdcového rytmu, začervenanie, chlad v periférnych častiach tela, kolaps, angina pectoris, bronchospazmus, intersticiálna pneumopatia, pankreatitída, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, syndróm akútnej respiračnej tiesne.

#### 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 mäkkými kapsulami NAVELBINE ORAL môže vyvolať hypopláziu kostnej drene niekedy spojenú s infekciou, horúčkou, paralytickým ileom a poruchami funkcie pečene.

### **Urgentná liečba**

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

### **Antidotum**

Nie je k dispozícii antidotum pri predávkovaní liekom NAVELBINE ORAL.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Alkaloidy z rodu Vinca (zimozeleň) a ich analógy, ATC kód: L01CA04.

#### **Mechanizmus účinku**

NAVELBINE ORAL je antineoplastický liek, cytostatikum, ktorý patrí medzi alkaloidy z rodu Vinca. Na rozdiel od všetkých ostatných alkaloidov z rodu Vinca má vinorelbín zmenenú štruktúru jeho katarantínovej frakcie. Táto na molekulárnej úrovni pôsobí na dynamickú rovnováhu tubulínu v mikrotubulárnom systéme bunky. Inhibuje polymerizáciu tubulínu a prednostne sa viaže na mitotické mikrotubuly, pričom na axonálne mikrotubuly pôsobí až pri dosiahnutí vysokej koncentrácie. Jeho schopnosť špiralizovať tubulín je nižšia než pri vinkristíne. NAVELBINE ORAL blokuje mitózu vo fáze G2-M a spôsobuje usmrtenie bunky v interfáze alebo v nasledujúcom mitotickom delení.

#### **Pediatrická populácia**

Bezpečnosť a účinnosť lieku NAVELBINE ORAL 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 solídnyimi 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.

#### **Absorpcia**

Po perorálnom podaní sa vinorelbín rýchlo absorbuje. Po podaní dávky 80 mg/m<sup>2</sup> sa T<sub>max</sub> dosahuje za 1,5 až 3 hodiny, pri maximálnej plazmatickej koncentrácii (C<sub>max</sub>) okolo 130 ng/ml. Absolútna biologická dostupnosť je okolo 40 %. Súbežné požitie jedla nemení účinnosť vinorelbínu.

Koncentrácia vinorelbínu v krvi po perorálnom podaní dávky 60 a 80 mg/m<sup>2</sup> je porovnateľná s koncentráciou liečiva v krvi získanou po intravenóznom podaní dávky 25 a 30 mg/m<sup>2</sup>.

Expozícia vinorelbínu v krvi sa zvyšuje úmerne dávke až do 100 mg/m<sup>2</sup>. Interindividuálna variabilita expozície je po intravenóznom a perorálnom podaní podobná.

#### **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 distribúcii v tkanivách.

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 koncentráciu až 300-násobne vyššiu, než je koncentrácia 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 terminálny polčas vinorelbínu je okolo 40 hodín. Klírens v krvi je vysoký, približuje sa prietoku krvi pečenu, a je 0,72 l/h/kg (rozsah: 0,32 – 1,26 l/h/kg).

Vylučovanie obličkami je nízke (< 5 % podanej 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.

Farmakokinetika perorálne podaného vinorelbínu nebola pozmenená po podaní 60 mg/m<sup>2</sup> pacientom s miernou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu < 1,5-násobok ULN a hodnota ALT a/alebo AST od 1,5- do 2,5-násobku ULN) a 50 mg/m<sup>2</sup> pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu od 1,5- do 3-násobku ULN, a to bez ohľadu na hladiny ALT a AST). K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, a preto je liek NAVELBINE ORAL u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri časti 4.3).

#### *Starší pacienti*

Štúdia s perorálnym vinorelbínom u starších pacientov (≥ 70 rokov) s NSCLC preukázala, že farmakokinetika vinorelbínu sa vplyvom veku nemení. Keďže sú však starší pacienti zraniteľnejší, je potrebná opatrnosť pri zvyšovaní dávky mäkkých kapsúl NAVELBINE ORAL (pozri časť 4.2).

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Preukázaná bola úzka súvislosť medzi expozíciou v krvi 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 vinorelbín môže u človeka spôsobovať mutagénne účinky (vyvolanie aneuploidie a polyploidie).

V štúdiách reprodukčnej toxicity na zvieratách nemal vinorelbín 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 vinorelbínu počas 39 týždňov, sa nepozoroval žiaden účinok na kardiovaskulárny systém.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### **Obsah kapsuly:**

bezvodý etanol  
čistená voda  
glycerol  
makrogol 400

#### **Obal kapsuly:**

želatína  
glycerol 85 %  
anidrisorb 85/70 (obsahuje sorbitol (E20), 1,4-sorbitan, manitol (E421), vyššie polyoly)  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172) (len NAVELBINE ORAL 30 mg)  
žltý oxid železitý (E172) (len NAVELBINE ORAL 20 mg)  
stredne nasýtené triacylglyceroly  
PHOSAL 53 MCT (obsahuje fosfatidylcholín, triacylglyceroly)

#### **Jedlé farbivo:**

kyselina karmínová (E120)  
hydroxid sodný  
hexahydrát chloridu hlinitého  
hypromelóza  
propylénglykol (E1520)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

NAVELBINE ORAL 20 mg: 3 roky  
NAVELBINE ORAL 30 mg: 3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C) v pôvodnom obale.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Snímateľno-pretlačací blister z PVC/PVDC/Al s bezpečnostnou vrstvou.  
Veľkosť balenia: 1 mäkká kapsula

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

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**Návod na použitie/zaobchádzanie s liekom:**

Návod na otvorenie obalu:

1. Rozstrihnite blister pozdĺž čiernej bodkovanej čiary.
2. Snímte fóliu z mäkkého plastu.
3. Pretlačte kapsulu cez hliníkovú fóliu.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Francúzsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

NAVELBINE ORAL20 mg: 44/0131/02-S  
NAVELBINE ORAL 30 mg: 44/0132/02-S

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

Dátum prvej registrácie: 22. júla 2002  
Dátum posledného predĺženia: 10. apríla 2008

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Február 2024