

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

К: т.я. характеристика на продукта - Приложение 1

11-6960/18.02.2010

Към РУ .....

Одобрено: .....

47 / 08.02.10

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**НАВЕЛБИН 20 мг меки капсули**

**NAVELBINE 20 mg soft capsule**

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула съдържа 20mg винорелбин тартарат.  
За пълен списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Светлокафяви меки капсули с надпис N20.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

- Не-дробноклетъчен белодробен карцином
- Напреднал карцином на млечна жлеза

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Навелбин трябва да се приема единствено през устата.  
Навелбин трябва да се поглъща с вода, без капсулата да се дъвче или смуче. Препоръчително е капсулата да се приема с малко количество храна.

#### При възрастни пациенти

- Като самостоятелен агент

#### Първите три приема

60mg/m<sup>2</sup> от телесната повърхност, приложени веднъж седмично.

#### Последващи приложения

След третия прием се препоръчва увеличаване на дозата на Навелбин до 80 mg/m<sup>2</sup> веднъж седмично, освен при пациенти, при които броят на неутрофилите е спаднал веднъж под 500/mm<sup>3</sup> или повече от веднъж между 500 и 1000/mm<sup>3</sup> по време на първите три приема на 60mg/m<sup>2</sup>.



Брой на неутрофилите по време на първите 3 приема при 60mg/mm <sup>2</sup> /седмица	Неутрофили > 1000	Неутрофили ≥500 и < 1000 (1 епизод)	Неутрофили ≥500 и < 1000 (2 епизода)	Неутрофили < 500
Препоръчителна доза, започваща след четвъртия прием	80	80	60	60

#### Модифициране на дозата

За всеки планиран прием на доза от 80 mg/m<sup>2</sup>, ако броят на неутрофилите е под 500/mm<sup>3</sup> или повече от веднъж между 500 и 1000/mm<sup>3</sup>, приложението трябва да бъде отложено до възстановяване и дозата трябва да се редуцира от 80 mg/m<sup>2</sup> на 60 mg/m<sup>2</sup> за седмица през следващите три приема.

Брой на неутрофилите след четвъртия прием на 80mg/m <sup>2</sup> /седмица	Неутрофили >1000	Неутрофили ≥500 и < 1000 (1 епизод)	Неутрофили ≥500 и < 1000 (2 епизода)	Неутрофили < 500
Препоръчителна доза, започваща от следващия прием	80		60	

Възможно е повторно повишаване на дозата от 60mg/m<sup>2</sup> на 80 mg/m<sup>2</sup> за седмица, ако броя на неутрофилите не е спаднал под 500/mm<sup>3</sup> или повече от веднъж между 500 и 1000/mm<sup>3</sup> в периода на 3 приема на доза 60 mg/m<sup>2</sup> според правилата, дадени за първите 3 приема.

#### • За комбинирани режими дозата и програмата се адаптират към терапевтичния протокол

Въз основа на клинични изследвания е доказано, че орална доза от 80mg/m<sup>2</sup> отговаря на 30 mg/m<sup>2</sup> от инжекционната форма и 60 mg/m<sup>2</sup> – на 25 mg/m<sup>2</sup>.

На това се основават комбинираните режими, алтерниращи инжекционна и орална форма за облекчаване на пациента.

За комбинираните режими дозата и програмата се адаптират към терапевтичния протокол.

Налични са капсули с различна концентрация (20, 30, 40, 80 mg) за да се избере адекватна комбинация за нужната доза.

Приложената таблица показва нужната доза за подходящ диапазон от площ на телесна повърхност (ПТП).



	60 mg/m <sup>2</sup>	80 mg/m <sup>2</sup>
ПТП (m <sup>2</sup> )	Доза (mg)	Доза (mg)
0.95 до 1.04	60	80
1.05 до 1.14	70	90
1.15 до 1.24	70	100
1.25 до 1.34	80	100
1.35 до 1.44	80	110
1.45 до 1.54	90	120
1.55 до 1.64	100	130
1.65 до 1.74	100	140
1.75 до 1.84	110	140
1.85 до 1.94	110	150
≥1.95	120	160

Дори за пациенти с ПТП  $\geq 2$  m<sup>2</sup> общата доза никога не трябва да надвишава 120 mg за седмица при 60 mg/m<sup>2</sup> и 160 mg за седмица при 80 mg/m<sup>2</sup>.

#### Приложение при възрастни пациенти

Клиничният опит не показва значими разлики сред възрастни пациенти по отношение на степен на отговор, въпреки че по-голяма чувствителност при някои от тези пациенти не може да бъде изключена. Възрастта не променя фармакокинетиката на винорелбин.

#### Приложение при деца

Безопасността и ефикасността при деца не е установена и приложението, следователно, не се препоръчва.

#### Приложение при пациенти с чернодробна недостатъчност

Навелбин може да се прилага в стандартна доза от 60 mg/m<sup>2</sup> седмично при пациенти с леко чернодробно увреждане (билирубин  $< 1.5$  x ULN и АЛАТ и/или АСАТ от 1.5 до 2.5 x ULN). При пациенти с умерено чернодробно увреждане (билирубин от 1.5 до 3 x ULN, независимо от нивата на АЛАТ и АСАТ), Навелбин трябва да се прилага в доза от 50 mg/m<sup>2</sup> седмично. Прилагането на Навелбин при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказано.

#### Приложение при пациенти с бъбречна недостатъчност

Поради минималната бъбречна екскреция, няма никакви фармакологични причини за редуциране на дозата на Навелбин при пациенти със сериозна бъбречна недостатъчност.

#### Приложение

Навелбин трябва да се приема през устата.

Навелбин трябва да се поглъща цял с вода, без капсулата да се дъвче, смуче или разтваря.

Препоръчва се капсулата да се приема с малко храна.

Трябва да се следват специфичните инструкции за употреба на Навелбин (вж. Т. 6.0)



### 4.3. Противопоказания

- Известна чувствителност към винорелбин или други винка - алкалоиди или към някое от помощните вещества.
- Заболяване, значително засягащо абсорбцията.
- Предшестваща значителна хирургична резекция на стомах или тънко черво.
- Брой на неутрофилите  $< 1500/\text{mm}^3$  или тежка инфекция - настояща или скорошна (през последните 2 седмици).
- Тежка чернодробна недостатъчност, несвързана с туморния процес.
- Лош статус (Карнофски  $< 70\%$ )
- Бременност
- Кърмене
- Пациенти, изискващи продължителна кислородна терапия
- Пациенти с непоносимост към фруктоза
- В комбинация с ваксина срещу жълта треска.

### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### 4.4.1. Специални предупреждения

• Навелбин трябва да бъде предписан от лекар с опит в използването на химиотерапия с техника за работа с цитотоксични лекарства.

• Ако пациентът дъвче или смуче капсулата по грешка, течността има дразнещо действие.

Да се предприеме изплакване на устата с вода или, за предпочитане, с физиологичен разтвор.

В случай, че капсулата е срязана или повредена, течното съдържимо има дразнещ ефект и може да причини увреда при контакт с кожа, лигавица или очи.

Повредените капсули не трябва да се гълтат и трябва да бъдат върнати в аптеката или на лекаря, за да бъдат качествено унищожени. Ако се осъществи контакт, трябва незабавно да се предприеме обилно промиване с вода или, препоръчително, с физиологичен разтвор.

В случай на повръщане в рамките на няколко часа след приемане на лекарството, никога да не се повтаря приемането на дозата. Подпомагащо лечение като 5HT<sub>3</sub> антагонисти (например ондансетрон, гранисетрон) може да намали честотата на тези прояви.

Навелбин мека капсула се свързва с по-висока честота на гадене/повръщане в сравнение с инжекционната форма. Първична профилактика с антиеметици е препоръчителна.

По време на лечение трябва да се спазва строг хематологичен контрол (определяне на хемоглобинова концентрация и брой на левкоцити, неутрофили и тромбоцити в деня на всеки нов прием).

Дозировката трябва да се определя от хематологичния статус.

• Ако броят на неутрофилите е под  $1500/\text{mm}^3$  и/или броят на тромбоцитите е между  $75\ 000$  и  $100\ 000/\text{mm}^3$ , лечението трябва да се отложи до възстановяване.



- За увеличаване на дозата от 60 mg/m<sup>2</sup> на 80 mg/m<sup>2</sup> седмично след третото приложение, вж. т. 4.2.
- При прилагане на доза от 80 mg/m<sup>2</sup> седмично, ако броя на неутрофилите е под 500/mm<sup>3</sup> или повече от веднъж между 500 и 1000/mm<sup>3</sup>, приложението трябва не само да се отложи до нормализиране на стойностите, но и дозата да се редуцира до 60 mg/m<sup>2</sup> за седмица. Възможно е дозата повторно да се увеличи от 60 mg/m<sup>2</sup> на 80 mg/m<sup>2</sup> за седмица, вж. т. 4.2.

По време на клинични изследвания, при които лечението е започнало с доза 80 mg/m<sup>2</sup>, няколко пациенти са развили тежки неутропенични усложнения. Следователно е препоръчително началната доза да бъде 60 mg/m<sup>2</sup>, увеличавайки се до 80mg/m<sup>2</sup>, ако дозата се понася, както е описано в т. 4.2. Ако пациентите проявяват знаци или симптоми, предполагащи инфекция, трябва да се извърши задълбочено изследване.

#### 4.4.2. Предпазни мерки при употреба

- Специално внимание трябва да се обърне при предписването на Навелбин на пациенти с история за исхемична болест на сърцето.
- Навелбин не трябва да се назначава паралелно с радиотерапия, ако полето на лечение включва черния дроб.
- Този продукт е специфично противопоказан с ваксина срещу жълта треска и неговото едновременно приложение с други живи атенюирани ваксини не се препоръчва. Особено трябва да се внимава при комбиниране на Навелбин със силни инхибитори или индуктори на CYP3A4. Комбинирането му с фенитоин (както всички цитотоксични медикаменти) и с итраконазол (както всички винка - алкалоиди) не се препоръчва.

- Оралният Навелбин е изучен при пациенти с чернодробно увреждане в следните дози:
  - 60mg/m<sup>2</sup> при пациенти с леко чернодробно увреждане (билирубин <1.5 x ULN и АЛАТ и/или АСАТ от 1.5 до 2.5 x ULN);
  - 50 mg/m<sup>2</sup> при пациенти с умерено чернодробно увреждане (билирубин от 1.5 до 3 x ULN, независимо от нивата на АЛАТ и АСАТ).
 Безопасността и фармакокинетиката на винорелбин не са променени при тези пациенти при изследваните дози. Оралният Навелбин не е изучаван при пациенти с тежко чернодробно увреждане, следователно употребата му при тези пациенти е противопоказана.

Поради ниското ниво на бъбречна екскреция няма фармакокинетична причина за редуциране на дозата на Навелбин при пациенти с увредена бъбречна функция.

#### 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинирането на Навелбин с други лекарства с известна костно-мозъчна токсичност, е възможно да обостри миелосупресивните странични ефекти.



### **Взаимодействия, характерни за всички цитотоксични лекарства:**

Поради увеличаване риска от тромбози при туморните заболявания, употребата на антикоагулантна терапия е честа. Високата индивидуална вариабилност на коагулацията по време на заболяване и възможността за взаимодействие между антикоагулантите и антитуморната химиотерапия изискват да се увеличи честотата на проследяване на INR (International Normalized Ratio), ако се прецени, че пациентът трябва да се лекува с орални антикоагуланти.

- Противопоказана съпътстваща терапия:

С ваксина срещу жълта треска: риск от фатална генерализирана серумна болест.

- Непрепоръчителна съпътстваща терапия:

С живи атенюирани ваксини (за жълта треска, вж. Контраиндицирана едновременна употреба): риск от генерализирана серумна болест, възможно е да е фатална. Този риск се увеличава при пациенти, които са вече имуносупресирани поради подлежащото им заболяване. Препоръчва се използването на инактивирана ваксина, ако такава съществува (полиомиелит).

Фенитоин: риск от обостряне на конвулсии, резултат от намалена резорбция на фенитоин в храносмилателния тракт под влияние на цитотоксичния медикамент или риск от увеличаване на токсичността или загуба на ефективност на цитотоксичния медикамент поради повишен чернодробен метаболизъм от фенитоина.

- Съпътстваща терапия, която трябва да се взема под внимание:

Циклоспорин, такролимус: тежка имуносупресия с риск от лимфопролиферация.

### **Взаимодействия, специфични за винка – алкалоидите:**

- Непрепоръчителна съпътстваща терапия:

Итраконазол: повишена невротоксичност на винка – алкалоидите поради намаляване на техния чернодробен метаболизъм.

- Съпътстваща терапия, която трябва да се взема под внимание:

Белодробната токсичност на митомицин С се увеличава.

### **Взаимодействия, специфични за винорелбин**

Няма никакво фармакокинетично взаимодействие, свързано с комбиниране на Навелбин с цисплатина в продължение на няколко цикъла на лечение. Въпреки това, честотата на гранулоцитопения, свързана с Навелбин в комбинация с цисплатина, е по-висока в сравнение с тази при монотерапия с Навелбин. Не е наблюдавано клинично значимо взаимодействие при комбиниране на Навелбин с няколко други химиотерапевтични агенти (паклитаксел, доцетаксел, капецитабин и орален циклофосфамид).

Главно CYP3A4 е отговорен за метаболизма на винорелбин. Поради това комбинацията с мощни инхибитори на този изоензим (например кетоназол, итраконазол) може да повиши кръвната концентрация на винорелбин, а комбинация с мощни индуктори на този изоензим (например рифампицин, фенитоин) може да намали кръвната концентрация на винорелбин.



Антиеметични медикаменти като 5HT<sub>3</sub> агонисти (например ондансетрон, гранисетрон) не повлияват фармакокинетиката на Навелбин – меки капсули.

Храната не повлиява фармакокинетиката на винорелбин .

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### Бременност

Смята се, че Навелбин причинява сериозни странични ефекти върху плода, когато е приеман по време на бременност.

Навелбин е противопоказан по време на бременност.

В случаите, когато приложението на Навелбин е жизненоважно, при терапията на бременната пациентка трябва да бъде отчетен риска от увреждане на детето. Ако бременност се установи по време на лечението, трябва да бъде предложена генетична консултация.

##### Жени в детеродна възраст

Жени в детеродна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и до 3 месеца след неговото приключване.

##### Кърмене

Не е известно дали винорелбин се екскретира в кърмата.

Екскрецията на винорелбин в млякото при животни не е изучавана.

Не може да бъде изключен риск за сучещото дете, следователно кърменето трябва да се преустанови преди да бъде започнато лечение с Навелбин.

##### Фертилност

Препоръчва се мъже, лекувани с Навелбин да не стават бащи по време и до 3 месеца след лечението.

#### 4.7.Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проучвани ефектите на Навелбин върху способността за шофиране и работа с машини, но въз основа на фармакодинамичния профил винорелбин не засяга способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това е нужно внимание при пациенти лекувани с винорелбин поради някои странични ефекти на лекарството.

#### 4.8.Нежелани лекарствени реакции

Представената честота на нежелани лекарствени реакции е определена въз основа на клинични изследвания при 316 пациенти (132 пациенти с не-дребноклетъчен белодробен карцином и 184 пациенти с карцином на млечна жлеза), които са получили препоръчителния режим с Навелбин (първи три приема с доза 60mg/m<sup>2</sup> седмично, последвани от 80mg/m<sup>2</sup> седмично).

Докладваните нежелани лекарствени реакции са описани по-долу по системи и по честота.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции съгласно MedDRA се определя като: *много чести* ( $\geq 1/10$ ), *чести* ( $> 1/100, < 1/10$ ), *не чести* ( $> 1/1000, \leq 1/100$ ), *редки* ( $> 1/10\ 000, \leq 1/1000$ ), *много редки* ( $\leq 1/10\ 000$ ).

Реакциите са описани с помощта на NCI критериите за токсичност (степен 1 = G1; степен 2 = G2; степен 3 = G3; степен 4 = G4; степен 1-4 = G1-4; степен 1-2 степен 3-4 = G3-4).



Пост-маркетинговата оценка се основава на отделни съобщения и пост-маркетингово проследяване. Честотата на събитията е означена като „неизвестна“ съгласно изискванията.

За по-голяма яснота, ефектите, специфични за Навелбин-концентрат за инфузионен разтвор, са представени отделно в съответствие с CCDS.

### **Нежелани лекарствени реакции, съобщени за Навелбин-мека капсула**

#### **Пре-маркетингово проследяване:**

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са потискане на костния мозък с неутропения, анемия и тромбоцитопения, стомашно-чревна токсичност с гадене, повръщане, диария, стоматит и констипация. За отпадналост и треска също се съобщава често.

В долупосочената таблица са изредени лекарствени реакции, свързани с приложението на Навелбин мека капсула като самостоятелно лечение и включва честотата на нежелани лекарствени реакции: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), и не чести ( $> 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ).





Система орган клас (MedDRA класификация)	Пре-маркетингово проследяване			Пост-маркетингово проследяване
	Много честни ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $> 1/100$ , $< 1/10$ )	Не честни ( $> 1/1000$ , $\leq 1/100$ )	Неизвестни
<b>Инфекции и септични състояния</b>	Бактериални, вирусни, гъбични инфекции без неутропения с различна локализация (респираторни, гастро-интестинален тракт, уринарни...)			Неутропенична инфекция и сепсис, инфекция на дихателните пътища и пневмония
<b>Нарушения в кръвоносната и лимфната система</b>	Костно мозъчна супресия Неутропения (G1-4) Анемия (G1-4) Тромбоцитопения (G1-2)	Неутропенични инфекции (G3-4) с различна локализация. Неутропения (G4), свързана с треска		
<b>Метаболитни и хранителни нарушения</b>			Хипергликемия	Тежка хипонатриемия
<b>Психиатрични нарушения</b>		Безсъние		
<b>Нарушения в нервната система</b>	Невро-сензорни нарушения, обикновено ограничени до загуба на сухожилни рефлексии (G1-2)	Главоболие (G1-4) Замаяност (G1-4) Невромоторни нарушения (G1-4) Вкусови нарушения (G1-2) Други неврологични нарушения (G1-4)	Припадъци Други неврологични нарушения (G3-4) Атаксия-частично обратима (G3) Цереброваскулар на исхемия	
<b>Очни нарушения</b>		Зрителни нарушения		
<b>Нарушения на сърдечната дейност</b>			Сърдечна недостатъчност Нарушен сърдечен ритъм	Инфаркт на миокарда при пациенти с медицинска история за сърдечно заболяване или сърдечни рискови фактори



Система орган клас (MedDRA класификация)	Пре-маркетингово проследяване			Пост-маркетингово проследяване
	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $> 1/100$ , $< 1/10$ )	Не чести ( $> 1/1000$ , $\leq 1/100$ )	Неизвестни
Съдови нарушения		Хипертония (G1-4) Хипотония (G1-4)		
Дихателни, торакални и медиастинални нарушения		Диспнея (G1-4) Кашлица (G1-2)	Белодробна емболия Белодробен кръвоизлив	Респираторен дистрес
Гастро-интестинални нарушения	Гадене (G1-4) Повръщане (G1-4) Диария (G1-4) Анорексия (G1-4) Стоматит (G1-4) Коремна болка (G1-4) Констипация (G1-4) Други нарушения (G1-4)	Езофагит (G1-3) Дисфагия (G1-2)	Паралитичен илеус (G3-4)	Гастро-интестинално кървене
Чернодробни и жлъчни нарушения		Чернодробни нарушения (G1-2)		
Кожни и подкожно-тъканни нарушения	Алопеция (G1-2)	Кожни реакции (G1-2)		
Мускулно-скелетни и нарушения на съединителната тъкан		Артралгия включително болки в челюстта и миалгия (G1-4)		
Бъбречни и уринарни нарушения		Дизурия Други генитоуринарни нарушения (G1-2)		
Общи нарушения и състояния, свързани с мястото на апликация	Отпадналост (G1-4) Треска (G1-4)	Отпадналост (G3-4) Болка, включително в областта на тумора (G1-4) Разтрисане (G1-2)		
Изследвания	Загуба на тегло (G1-4)			



- **Инфекции и септични състояния**

**Много чести:** Бактериални, вирусни, гъбични инфекции без неутропения с различна локализация (респираторни, G1, гастро-интестинален тракт, уринарни...) G1-4: 12.7%; G3-4: 4.4%, леки до умерени по тежест и обикновено обратими при подходящо лечение.

- **Нарушения в кръвоносната и лимфната система**

**Много чести:** Потискане на костния мозък с резултат предимно неутропения G1-4: 71.5 %; G3: 21.8 %; G4: 25.9 %, което е обратимо и представлява дозозимитиращата токсичност.

Бактериални, вирусни или гъбични инфекции резултат от костно-мозъчната супресия и/или компрометирана имунна система (неутропенични инфекции) G3-4: 3.5 % в различни участъци като дихателна, гастроинтестинална, отделителна система, са обичайно обратими при подходящо лечение.

Анемията G1-4 : 67.4 %; G3-4 : 3.8 % е обичайно лека до умерена.

Тромбоцитопения G1-2: 10.8 % може да възникне, но рядко е тежка.

**Чести:** G4 неутропения, свързана с температура над 38°C, е докладвана при 2.8 % от пациентите.

- **Метаболитни и хранителни нарушения**

**Не чести:** Хипергликемия

- **Психиатрични нарушения**

**Чести:** Безсъние G1-2 : 2.8 %

- **Нарушения в нервната система**

**Много чести:** невросензорни нарушения G1-2 : 11.1 % - обикновено се ограничават до загуба на сухожилни рефлексии и рядко са тежки.

**Чести:** невромоторни нарушения G1-4 : 9.2 %; G3-4 : 1.3 %.

Главоболие: G1-4 : 4.1 %, G3-4 : 0.6 %. Замаяност: G1-4 : 6 %; G3-4 : 0.6 %.

Вкусови нарушения: G1-2 : 3.8 %.

Други неврологични нарушения: G1-4 : 2.2 %; G3-4 : 0.3 %.

**Не чести:** припадък 0.3%; Атаксия степен 3 : 0.3 %, частично обратима.

Цереброваскуларна исхемия 0.3 %

- **Очни нарушения**

**Чести:** Зрителни нарушения G1-2 1.3 %

- **Нарушения на сърдечната дейност**

**Не чести:** сърдечна недостатъчност и нарушения в сърдечния ритъм

- **Съдови нарушения**

**Чести:** хипертензия G1-4 : 2.5 %; G3-4 : 0.3 %; хипотензия G1-4 : 2.2 %; G3-4: 0.6 %.

- **Дихателни, торакални и медиастинални нарушения**

**Чести:** Диспнея G1-4 : 2.8 %; G3-4 : 0.3 %. Кашлица: G1-2: 2.8 %

**Не чести:** Белодробен емболизъм (фатален)



Белодробен кръвоизлив (фатален).

- **Гастро-интестинални нарушения**

**Много чести:** гадене G1-4: 74.7 %; G3-4 : 7.3 %; повръщане G1-4 : 54.7 %  
G3-4: 6.3 %; симптоматично лечение (например орални сетрони) може да намали появата на гадене и повръщане.

Диария G1-4: 49.7 %; G3-4: 5.7 %; анорексия G1-4: 38.6 %; G3-4: 4.1 %;

Стоматит G1-4: 10.4 %; G3-4: 0.9 %, обикновено е лек до умерен.

Коремна болка: G1-4: 14.2 %

Констипация G1-4: 19 %; G3-4: 0.9 %

Назначаването на лаксативи може да е подходящо при пациенти с медицинска история за констипация и/или които са получили съпътстваща терапия с морфин или морфино-миметици.

Стомашни нарушения: G1-4: 11.7 %

**Чести:** езофагит G1-3: 3.8 %; G3: 0.3 %

Дисфагия: G1-2: 2.3 %

**Не чести:** паралитичен илеус G3-4 :0.9 % (фатален)

- **Чернодробни и жлъчни нарушения**

**Чести:** чернодробни нарушения: G1-2: 1.3 %

- **Кожни и подкожно-тъканни нарушения**

**Много чести:** алопеция G1-2: 29.4 % може да се появи прогресивно при продължителен курс на лечение и обичайно е лека.

**Чести:** кожни реакции G1-2: 5.7 %.

- **Мускулно-скелетни и нарушения на съединителната тъкан**

**Чести:** артралгия, включваща болка в челостите; миалгия G1-4: 7%,

G3-4:0.3%.

- **Бъбречни и уринарни нарушения**

**Чести:** дизурия G1-2: 1.6 %

Други генитоуринарни нарушения G1-2: 1.9 %

- **Общи нарушения и състояния, свързани с мястото на апликация**

**Много чести:** отпадналост/слабост G1-4: 36.7 %; G3-4: 8.5 %:

Треска G1-4: 13.0 %, G3-4:12.1%

**Чести:** болка, включително болка в мястото на тумора G1-4: 3.8 %;

G3-4: 0.6 %; тръпки: G1-2: 3.8 %.

- **Изследвания**

**Много чести:** загуба на тегло G1-4: 25 %, G3-4: 0.3%

**Чести:** наддаване на тегло G1-2: 1.3 %

**Пост-маркетингово проследяване:**

Навелбин-меки капсули се използва като самостоятелно лечение или в комбинация с други химиотерапевтици като цисплатина или капецитабин. Най-често включваните в пост-маркетинговото проследяване класове система орган са: „Нарушения в кръвоносната и лимфната система”, „Гастроинтестинални



нарушения” и „Общи нарушения и състояния, свързани с мястото на апликация”. Тази информация съответства на пре-маркетинговото проследяване. По-долу са изредени нежеланите ефекти, събрани от отделни съобщения, а не от пре-маркетингови изследвания. В съответствие с Европейските Изисквания, всички постмаркетингови честоти са означени като „Неизвестни”.

- **Инфекции и септични състояния**

**Неизвестни:** Неутропенични инфекции и сепсис, инфекции на дихателните пътища и пневмония.

- **Метаболитни и хранителни нарушения**

**Неизвестни:** тежка хипонатриемия.

- **Нарушения на сърдечната дейност**

**Неизвестни:** миокарден инфаркт при пациенти с медицинска история за сърдечно заболяване или за сърдечни рискови фактори.

- **Дихателни, торакални и медиастинални нарушения**

**Неизвестни:** респираторен дистрес

- **Гастро-интестинални нарушения**

**Неизвестни:** гастроинтестинално кървене

### **Нежелани лекарствени реакции за Навелбин – концентрат за инфузия**

Някои нежелани лекарствени реакции са наблюдавани за Навелбин – концентрат за инфузионен разтвор по време на пост-маркетингови проучвания и не са докладвани за Навелбин мека капсула. За да бъде предоставена пълна информация и за допълнителна сигурност при употребата на Навелбин-мека капсула, тези реакции са описани по-долу:

Представената по-долу таблица съдържа нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на Навелбин – концентрат за инфузионен разтвор, кодирани съобразно MedDRA класификацията и и подредени по честота като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) и не чести ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ).



Система орган клас (MedDRA класификация)	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Не чести ( $\geq 1/1000$ , $\leq 1/100$ )	Редки ( $> 1/10\ 000$ , $\leq 1/1000$ )	Неизвестни
Инфекции и септични състояния			Тежък сепсис с недостатъчност на вътрешни органи и септицемия		
Нарушения на имунната система					Системни алергични реакции като анафилаксия, анафилактичен шок или анафилактоиден тип реакция
Ендокринни нарушения					Неадекватна секреция на антидиуретичен хормон
Нарушения на сърдечната дейност				Ишемична болест на сърцето (ангина пекторис, миокарден инфаркт)	
Съдови нарушения			Зачервяване и периферна студенина	Тежка хипотензия, колапс	
Дихателни, торакални и меднастинални нарушения			Бронхоспазм може да се наблюдава, както при другите винка-алкалоиди	Интерстициална пневмопатия при пациенти лекувани с комбинирана терапия с митомидин С	
Гастро-интестинални нарушения				Панкреатит	
Кожни и подкожно-тъканни нарушения				Генерализирани кожни реакции	

• **Инфекции и септични състояния**

**Не чести:** тежък сепсис с недостатъчност на вътрешни органи и септицемия

**Много редки:** усложнена септицемия, която може да е фатална



- **Нарушения на имунната система**

**Неизвестна:** Системни алергични реакции като анафилаксия, анафилактивен шок или анафилактоиден тип реакции

- **Ендокринни нарушения**

**Неизвестни:** Неадекватна секреция на антидиуретичен хормон

- **Нарушения на сърдечната дейност**

**Редки:** Ишемична болест на сърцето (ангина пекторис, миокарден инфаркт)

- **Съдови нарушения**

**Не чести:** Зачервяване и периферна студенина

**Редки:** тежка хипотензия, колапс

- **Дихателни, торакални и медиастинални нарушения**

**Не чести:** Бронхоспазъм може да се наблюдава, както и при другите винка-алкалоиди

**Редки:** Интерстициална пневмопатия при определени пациенти, лекувани с Навелбин – концентрат за инфузионен разтвор в комбинация с митомицин.

- **Гастро-интестинални нарушения**

**Редки:** Панкреатит

- **Кожни и подкожно-тъканни нарушения**

**Редки:** Генерализирани кожни реакции

#### 4.9. Предозиране

##### Симптоми

Предозирането на Навелбин меки капсули може да доведе до хипоплазия на костния мозък, понякога съчетана с инфекция, треска, паралитичен илеус и чернодробни нарушения.

##### Спешни действия

Мерките, целящи укрепване на общото състояние, заедно с кръвопреливане и широкоспектърна антибиотична терапия биха могли да бъдат назначени по преценка на лекаря.

##### Антидот

Няма известен антидот срещу предозиране с Навелбин.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Винка-алкалоиди и аналози (ATC Code: L01C A04)

Навелбин е противотуморно средство от групата на винка-алкалоидите, но в разлика от другите винка-алкалоиди, катарантиновата част на винорелбин е структурно променена. На молекулярно ниво той действа на динамичното



равновесие на тубулина в микротубулния апарат на клетката. Инхибира тубулиновата полимеризация и се свързва избирателно с миотичните микротубули, като повлиява аксоналните микротубули само във високи концентрации. Предизвиканата спирализация на тубулина е по-слаба в сравнение с тази, причинена от винкрисдин.

Навелбин блокира митозата във фаза G2-M, предизвиквайки клетъчна смърт в интерфазата или при следващата митоза.

Безопасността и ефикасността на Навелбин при деца не е установена. Клинични данни от единично изследване при 46 деца с рекурентни солидни тумори, включително рабдомиосарком/недиференциран сарком, невробластом и тумори на ЦНС при дози, близки до тези използвани при възрастни, не са показали конкретни клинични резултати. Токсичността е била близка до тази, установена при възрастни пациенти (вж. точка 4.2.).

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри на Навелбин са оценявани в кръв.

### Абсорбция

След перорален прием винорелбин бързо се абсорбира и  $T_{max}$  се достига между 1.5 и 3 час с пикова концентрация в кръвта ( $C_{max}$ ) от приблизително 130 ng/ml след доза от 80mg/m<sup>2</sup>.

Абсолютната бионаличност е приблизително 40% и едновременният прием на храна не променя серумната концентрация на винорелбин.

Кръвната експонация на винорелбин след перорален прием на доза от 60 и 80mg/m<sup>2</sup>, е съизмерима с тази, получена след прием на интравенозен винорелбин в доза 25 и 30mg/m<sup>2</sup>, в зависимост от интравенозната форма.

Кръвната експонация на винорелбин се увеличава пропорционално на дозата до 100mg/m<sup>2</sup>. Индивидуалната ѝ вариабилност е сходна след интравенозен и орален прием.

### Разпределение

Постоянният (стеди-стейт)обем на разпределение е голям, приблизително 21.2 l.kg<sup>-1</sup> (диапазон: 7.5 - 39.7 l.kg<sup>-1</sup>), което показва високо тъканно разпределение. Свързването с плазмените протеини е слабо (13.5 %), но винорелбин се свързва здраво с кръвните клетки, особено с тромбоцитите (78%).

При белодробна биопсия се установи висока концентрация на винорелбин в белия дроб, която е до 300 пъти по-висока, отколкото в серума. Винорелбин не се открива в централната нервна система.

### Метаболизъм

Всички метаболити на винорелбин се формират от Цитохром P450 3A4 с изключение на 4-О-деацетилвинорелбин, който вероятно се формира от карбоксилестерази. 4-О-деацетилвинорелбин е единственият активен метаболит, който е и основният метаболит в кръвта.





**Елиминиране**

Терминалното време на полуживот на винорелбин е около 40 часа. Кръвният клирънс е висок и достига средно 0.72 l/h/kg (диапазон: 0.32 – 1.26 l/h/kg). Бъбречното елиминиране на винорелбин е слабо (< 20% от приложената интравенозна доза) и се състои главно от изходно съединение. Жлъчната екскреция е преобладаващия елиминационен път както за непроменения винорелбин, който е главното възстановено съединение, така и за неговите метаболити.

- **Специални групи пациенти**

***Бъбречни и чернодробни нарушения***

Ефектите от бъбречна дисфункция върху фармакокинетиката на винорелбин не са изучени. Въпреки това, поради слабата бъбречна елиминация, намаляване на дозата в случай на намалена бъбречна функция не се препоръчва.

Фармакокинетиката на оралната форма на винорелбин не се променя след прием на 60 mg/m<sup>2</sup> при пациенти с леко чернодробно увреждане (билирубин < 1.5 x ULN и АЛАТ и/или АСАТ от 1.5 до 2.5 x ULN) и на 50mg/m<sup>2</sup> при пациенти с умерени чернодробни нарушения (билирубин от 1.5 до 3 x ULN, независимо от стойностите на АЛАТ и АСАТ). Не е налична информация за пациенти с тежко чернодробно увреждане, следователно Навелбин е противопоказан при тези пациенти (вж. т. 4.3).

***Възрастни пациенти***

Изследване с перорален винорелбин върху възрастни пациенти (≥ 70 години) с NSCLC показва, че няма влияние на възрастта върху фармакокинетиката на винорелбин. Въпреки това е нужно повишено внимание при увеличаване на дозата на Навелбин меки капсули поради физическата слабост на възрастните пациенти (вж. т. 4.2.).

- **Връзка Фармакокинетика / Фармакодинамика**

Наблюдава се пряка връзка между кръвната експонация на винорелбин и ниските стойности на левкоцити или PMNs.

**5.3. Предклинични данни за безопасност**

Винорелбин предизвиква хромозомни нарушения, но не притежава мутагенни свойства съгласно теста на Еймс.

Счита се, че Навелбин води до мутагенни ефекти (анеуплоидия и полиплоидия) при мъже.

В репродуктивни изследвания при животни Навелбин показва тератогенни и ембрио-фето-летални ефекти.

При кучета максималната поносима доза не води до хемодинамични нарушения. Установени са само някои малки и незначителни реполяризационни нарушения, характерни и за другите винка-алкалоиди. След многократно



приложени дози винорелбин в рамките на 39 седмици не е наблюдаван ефект върху кардиоваскуларната система.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Течно съдържимо на капсулата: Етанол анхидрид, пречистена вода, глицерол, макрогол 400.

Обвивка на капсулата: Желатин, глицерол 85 %, анидрисорб 85/70 ( D-сорбитол и 1,4- сорбитан), оцветител E171 и E172 (жълт железен оксид), средноверижни триглицериди, PHOSAL 53 MCT (фосфатидилхолин, глицериди, етанол).

Ядливо печатно мастило: E120, хипромелоза, пропиленгликол.

### 6.2. Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### 6.3. Срок на годност

3 години

### 6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура от 2°C до 8°C ( в хладилник).

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

### 6.5 Данни за опаковката

Първична опаковка: блистер (PVC/PVDC/Aluminium)

Вторична опаковка : картонена кутия

Количество в една опаковка: 1 капсула в блистер

### 6.6 Специални мерки при изхвърляне и работа

Всички отпадни продукти или неизползвани количества от продукта трябва да бъдат изхвърлени според местните изисквания.

### *Инструкции за употреба*

За да отворите опаковката:

1. Срежете блистера по черната маркирана линия
2. Отделете мекото пластмасово фолио
3. Натиснете капсулата през алуминиевото фолио

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА И ПРОИЗВОДИТЕЛ

Pierre Fabre Medicament

45, Place Abel Gance

92100 Boulogne

Франция

## 8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В БЪЛГАРИЯ

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

## 10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

