

Valmisteyhteenveto

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vinorelbine Accord 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää vinorelbiniinitartraattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa vinorelbiniä.

Yksi 1 ml:n injektiopullo sisältää vinorelbiniinitartraattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa vinorelbiniä.
Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää vinorelbiniinitartraattia määrän, joka vastaa 50 mg:aa vinorelbiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai vaaleankellertävä liuos, jossa on ei ole näkyviä hiukkasia.
pH noin 3,0–4,0 ja osmolaliteetti noin 30–40 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vinorelbini on tarkoitettu aikuisille:

- monoterapiana metastasoituneen rintasyövän (vaihe 4) hoitoon, kun antrasykliiniä ja taksaania sisältävä solunsalpaajahoito on epäonnistunut tai ei sovi potilaalle
- ei-pienisoluisen keuhkosyövän (vaiheet 3 ja 4) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Vinorelbini on annettava solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Ei-pienisoluisen keuhkosyöpä

Monoterapiassa tavallinen annos on 25–30 mg/m² kerran viikossa. Yhdistelmähoidossa muiden solunsalpaajien kanssa annetaan yleensä tavallinen annos (25–30 mg/m²), mutta antokertoja harvennetaan, esim. joka kolmas viikko päivinä 1 ja 5 tai joka kolmas viikko päivinä 1 ja 8 hoitosuunnitelman mukaan.

Metastasoitunut rintasyöpä

Tavallinen annos on 25–30 mg/m² kerran viikossa.

Suurin siedetty annos yhtä antokertaa kohti: 35,4 mg/m² (kehon pinta-ala).

Suurin kokoanisannos yhtä antokertaa kohti: 60 mg.

Iäkkäät:

Kliinisen kokemuksen perusteella merkittäviä eroja iäkkäiden potilaiden vastetasossa ei ole havaittu, vaikkakaan joidenkin potilaiden suurempaa herkkyyttä ei voida sulkea pois. Iällä ei ole vaikutusta vinorelbiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Annoksen muuttaminen:

Vinorelbiini metaboloituu ja poistuu pääasiassa maksan kautta; vain 18,5 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia vinorelbiinin annoksen pienentämissuosituksia ei ole olemassa, koska vaikuttavan aineen metabolian muuttumisen vaikutuksesta sen farmakodynamiikkaan ei ole käytettävissä tutkimustietoja.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta ei muuta vinorelbiinin farmakokinetiikkaa. Varotoimena kuitenkin suositellaan annoksen pienentämistä 20 mg:aan/m² ja huolellista hematologisten parametrien seurantaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Vinorelbiiniannoksen pienentämiselle ei ole farmakokineettisiä perusteita hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole osoitettu eikä antoa lapsille siksi suositella.

Antotapa

Vain laskimoon. Ehdottomasti vain infuusiona laskimoon asianmukaisen laimennuksen jälkeen. Selkäydinnesteeseen anto on vasta-aiheista.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa ja muusta käsittelystä.

Vinorelbine Accord voidaan antaa hitaana bolusinjektiona (6–10 minuuttia) sen jälkeen, kun se on laimennettu 20–50 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Vinorelbine Accord voidaan antaa myös nopeana infuusiona (20–30 minuuttia) sen jälkeen, kun se on laimennettu 125 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.

- Lääkkeen annon jälkeen laskimo on aina huuhdeltava infundoimalla vähintään 250 ml fysiologista natriumkloridiliuosta.

4.3 Vasta-aiheet

- Selkäydinnesteeseen anto on vasta-aiheista.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille vinka-alkaloideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Neutrofiilisten granulosyyttien määrä < 1 500/mm³ tai vakava, tämänhetkinen tai äskettäin (kahden viikon sisällä) sairastettu infektiio.
- Trombosyyttien määrä alle 100 000/mm³.
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvaroitukset

Vinorelbiini on annettava solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Vinorelbiniä saa antaa vain laskimoon.

Suurin Vinorelbine Accord -valmisteen antoon liittyvä riski on hematopoeettisen järjestelmän esto, joten perusteellinen hematologinen seuranta hoidon aikana on tarpeen (kunkin antokerran ensimmäisenä päivänä on määritettävä hemoglobiinitaso sekä trombosyyttien, neutrofiilien ja leukosyyttien määrä).

Annosta rajoittava haittavaikutus on useimmiten neutropenia. Vaikutus ei ole kumulatiivinen. Neutrofiilien määrä on pienimmillään 7–14 päivää annon jälkeen, ja arvo korjautuu nopeasti 5–7 päivän kuluessa. Jos neutrofiilimäärä on alle $1\,500/\text{mm}^3$ ja/tai trombosyyttimäärä on alle $100\,000/\text{mm}^3$, hoitoa on lykättävä, kunnes veriarterit ovat normalisoituneet. Jos potilaalla ilmenee infektiota viittaavia merkkejä tai oireita, potilaan tila tulee tutkia viipymättä.

Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Erityinen varovaisuus on tarpeen, jos lääkevalmistetta määrätään potilaille, joilla on anamneesissa iskeeminen sydänsairaus (ks. kohta 4.8).

Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta ei muuta vinorelbiniin farmakokinetiikkaa. Annoksen muuttaminen tälle potilasryhmälle, ks. kohta 4.2.

Koska erittyminen munuaisten kautta on vähäistä, Vinorelbine Accord -annoksen pienentämiselle ei ole farmakokineettisiä perusteita hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Ks. kohta 4.2.

Vinorelbine Accord -valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti sädehoidon kanssa, jos maksa kuuluu sädetettävään alueeseen.

Tämä lääkevalmiste on erityisesti vasta-aiheinen keltakuumerokotteen kanssa eikä sen samanaikaista käyttöä muiden elävien heikennettyjen rokotteiden kanssa suositella.

Vinorelbine Accord -valmisteen anto yhdessä CYP3A4:n induktoreiden kanssa edellyttää varovaisuutta (ks. kohta 4.5 – Vinorelbiniin ominaiset yhteisvaikutukset). Samanaikaista käyttöä fenytoiiniin (ja kaikkien muiden solunsalpaajien) ja itrakonatsolin (ja kaikkien muiden vinka-alkaloidien) kanssa ei suositella.

Valmisteen joutumista silmiin on ehdottomasti vältettävä, sillä seurauksena saattaa olla vaikea ärsytys tai jopa sarveiskalvon haavautuminen, jos lääkettä ruiskutetaan paineella. Jos valmistetta joutuu silmiin, silmät on huuhdeltava välittömästi 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml) ja on otettava yhteys silmälääkäriin.

Bronkospasmin välttämiseksi – erityisesti, jos vinorelbiniä käytetään yhdessä mitomysiini C:n kanssa – on harkittava asianmukaisia varotoimia. Avohoidossa hoidettavia potilaita on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, jos ilmenee hengenahdistusta.

Interstitiaalista keuhkosairautta on havaittu useammin japanilaisessa väestössä. Siksi erityistä tarkkaavaisuutta on noudatettava hoidettaessa tätä väestöryhmää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kaikille solunsalpaajille yhteiset yhteisvaikutukset:

Kasvaimiin liittyvän suurentuneen tromboosiriskin vuoksi veren hyytymistä ehkäisevän hoidon käyttö on yleistä. Jos potilas saa veren hyytymistä ehkäisevää hoitoa, INR-arvoa on seurattava aiempaa tiheämmin sairauksien aikaisen veren hyytymiskyvyn suuren yksilöiden välisen vaihtelevuuden takia sekä oraalisten veren hyytymistä ehkäisevien lääkkeiden ja syöpälääkkeiden mahdollisten yhteisvaikutusten takia.

- Samanaikainen käyttö vasta-aiheista:

keltakuumerokote: fataalin yleissairauden riski (ks. kohta 4.3).

- Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Elävät heikennetyt rokotteet (keltakuumerokote, ks. kohta ”Samanaikainen käyttö vasta-aiheista”): mahdollisesti fataalin yleissairauden riski. Riski on suurempi potilailla, joiden immuunivaste on jo heikentynyt perussairauden takia. Jos mahdollista, suositellaan inaktivoitua rokotteen käyttöä (poliomyeliitti). Ks. kohta 4.4.

Fenytoiini: kouristusten pahenemisriski, mikä johtuu solunsalpaajan aiheuttamasta fenytoiinin heikentyneestä imeytymisestä ruoansulatuskanavasta, tai toksisuuden lisääntymisen vaara tai solunsalpaajan tehon häviäminen, mikä johtuu siitä, että fenytoiini kiihdyttää solunsalpaajien metaboliaa maksassa.

- Samanaikainen käyttö harkiten:

Siklosporiini, takrolimuusi: liiallisen immunosuppression ja siihen liittyvän lymfoproliferaation vaara.

Vinka-alkalodeille ominaiset yhteisvaikutukset:

- Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Itrakonatsoli: lisääntyneen neurotoksisuuden vaara, mikä johtuu siitä, että itrakonatsoli vähentää vinka-alkaloidien metaboliaa maksassa.

- Samanaikainen käyttö harkiten:

Mitomysiini C: bronkospasmin ja hengenahdistuksen suurentunut riski. Harvinaisissa tapauksissa on havaittu interstitiaalista keuhkosairautta.

Koska vinka-alkaloidien tiedetään oleva P-glykoproteiinin substraatteja eikä erityisiä tutkimuksia ole tehty, varovaisuus on tarpeen, kun Vinorelbine Accord -valmistetta annetaan yhdessä tämän kalvokuljettajan voimakkaiden muuntajien kanssa. Tämän kuljettajaproteiinin estäjien (esim. ritonaviri, klaritromysiini, siklosporiini, verapamiili, kinidiini) tai induktorien (esim. ks. CYP3A4:n induktoreiden luettelo) samanaikainen käyttö voi vaikuttaa vinorelbiinipitoisuuteen.

Vinorelbiinille ominaiset yhteisvaikutukset:

Vinorelbiinin ja muiden luuydintoksisiksi tiedettyjen lääkkeiden samanaikainen käyttö voi pahentaa myelosuppressiivisiä haittavaikutuksia.

Koska Vinorelbine Accord metaboloituu lähinnä CYP3A4-entsyymien kautta, sen antaminen samanaikaisesti tämän isoentsyymien vahvojen estäjien (esimerkiksi ketokonatsoli, itrakonatsoli, HIV-proteasiinin estäjät, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni) kanssa voi suurentaa vinorelbiinin pitoisuuksia seerumissa, kun taas sen antaminen samanaikaisesti tämän isoentsyymien vahvojen induktorien (esimerkiksi rifampisiini, fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsipiini, mäkikuisma) kanssa voi pienentää vinorelbiinin pitoisuuksia seerumissa.

Vinorelbine Accord -valmisteen ja sisplatiinin antaminen yhdessä ei muuta kummankaan farmakokinetiikkaa eri hoitokuureissa. Vinorelbine Accord -valmisteen ja sisplatiinin yhteiskäytössä granulosityopeniaa esiintyy kuitenkin useammin kuin käytettäessä pelkkää Vinorelbine Accord -valmistetta.

Yhdessä vaiheen I kliinisessä tutkimuksessa asteen 3 tai 4 neutropenian esiintymistiheyden arvioitiin lisääntyneen, kun vinorelbiinia ja lapatinibia annettiin laskimoon. Tässä tutkimuksessa vinorelbiinin suositeltu annos oli 22,5 mg/m² 3 viikon välein päivinä 1 ja 8 yhdessä päivittäisen lapatinibin (1 000 mg) kanssa. Tämäntapaisen yhdistelmän annossa on oltava varovainen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole riittävästi tietoja vinorelbiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu alkiotoksisuutta ja teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Eläimillä tehtyjen tutkimusten tulosten ja lääkkeen farmakologisen vaikutuksen perusteella valmisteen epäillään aiheuttavan vakavia syntymävikoja, jos sitä annetaan raskauden aikana.

Vinorelbiini on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Naiset eivät saisi tulla raskaaksi vinorelbiinihoidon aikana.

Jos hoidon osoitetaan olevan elintärkeä, raskaana olevan potilaan hoidosta ja lapsen kohdistuvista haitallisista vaikutuksista on neuvoteltava lääkärin kanssa.

Jos raskaus alkaa hoidon aikana, perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuutta on harkittava.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan sen päätyttyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö valmiste ihmisen rintamaitoon. Vinorelbiinin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläintutkimuksissa. Imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois, joten imetys on lopetettava ennen vinorelbiinihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Vinorelbiinilla voi olla genotoksinen vaikutus. Siksi vinorelbiinihoitoa saavia miehiä neuvotaan välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja kuuden kuukauden (vähintään kolmen kuukauden) ajan hoidon jälkeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan sen päätyttyä. Miehellä on syytä antaa siittiöiden talteenottamista koskevaa neuvontaa ennen hoitoa, sillä vinorelbiinihoito saattaa aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkkeen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu, mutta vinorelbiinin farmakodynaamisten vaikutusten perusteella sillä ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vinorelbiinihoitoa saavien potilaiden on kuitenkin noudatettava varovaisuutta ja otettava huomioon jotkin lääkkeen haittavaikutukset.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joita on raportoitu esiintyneen useammin kuin yksittäisissä tapauksissa, on luokiteltu alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaisesti. Esiintymistiheydet määritetään seuraavasti MedDRA-luokituksen ja elinjärjestelmän mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat luuydinloma ja neutropenia, anemia, neurologiset häiriöt, ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus ja siihen liittyen pahoinvointi, oksentelu, suutulehdus ja ummetus, tilapäisesti suurentuneet maksa-arvot, hiustenlähtö ja paikallinen laskimotulehdus.

Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on esitetty MedDRA-luokituksen mukaan esiintymistiheydellä ”Tuntematon”.

Yksityiskohtaiset tiedot haittavaikutuksista: haittavaikutukset on raportoitu WHO:n luokituksen mukaan (aste 1 = G1, aste 2 = G2, aste 3 = G3, aste 4 = G4, aste 1–4 = G1–4, aste 1–2 = G1–2, aste 3–4 = G3–4).

Infektiot:

Yleinen: bakteeri-, virus- tai sieniperäinen infektio kehon eri osissa (hengitysteissä, virtsateissä, ruoansulatuskanavassa jne.), lievää kohtalaiseen ja yleensä sopivalla hoidolla korjautuva.

Melko harvinainen: vaikea sepsis muun viskeraalisen toimintahäiriön kanssa, verenmyrkytys.

Hyvin harvinainen: komplisoitunut, joskus kuolemaan johtava verenmyrkytys.

Tuntematon: neutropeeninen sepsis.

Veri ja imukudos:

Hyvin yleinen: luuydinlama, joka johtaa pääasiassa neutropeniaan (G3: 24,3 % ; G4: 27,8 %), joka korjautuu 5–7 päivän kuluessa, ei-kumulatiivinen ajan myötä, anemia (G3–4: 7,4 %).

Yleinen: trombosytopenia (G3–4: 2,5 %), harvoin vakava.

Tuntematon: kuumeinen neutropenia.

Immuunijärjestelmä:

Tuntematon: systeemiset allergiset reaktiot, kuten anafylaksia, anafylaktinen sokki tai anafylaktoidit reaktiot.

Umpieritys:

Tuntematon: antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Harvinainen: vaikea hyponatremia.

Tuntematon: ruokahaluttomuus.

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleinen: suutulehdus (G1–4: 15 % vinorelbiini monoterapiassa), pahoinvointi ja oksentelu (G3–4: 2,2 %), pahoinvointilääkkeet voivat vähentää näiden esiintymistä, pääoire on ummetus (G3–4: 2,7 %), joka harvoin etenee paralyyttiseksi ileukseksi, kun vinorelbiini -valmistetta annetaan monoterapiana ja yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa (G3–4: 4,1 %).

Yleinen: ripuli, yleensä lievä tai keskivaikea.

Harvinainen: paralyyttinen ileus – hoitoa voidaan jatkaa, kun suolen toiminta on palautunut normaaliksi. Haimatulehduksesta on raportoitu.

Hermosto:

Hyvin yleinen: neurologiset häiriöt (G3–4: 2,7 %) mukaan lukien syvien jänne-refleksien häviäminen. Alaraajojen heikkoutta on raportoitu pitkäaikaisen solunsalpaajahoidon jälkeen.

Melko harvinainen: vaikea parestesia, johon liittyy sensorisia ja motorisia oireita.

Nämä vaikutukset ovat yleensä palautuvia.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Hyvin yleinen: hiustenlähtö, yleensä lievä (G3–4: 4,1 % vinorelbiini ainoana solunsalpaajana).

Harvinainen: yleistyneitä ihoreaktioita on raportoitu vinorelbiini -valmisteen käytössä.

Tuntematon: käsien ja jalkojen eryteema.

Sydän:

Harvinainen: iskeeminen sydänsairaus (angina pectoris, sydäninfarkti).

Hyvin harvinainen: takykardia, sydämentykytys ja sydämen rytmihäiriöt.

Verisuonisto:

Melko harvinainen: hypotensio, hypertensio, punoitus ja raajojen kylmyys.

Harvinainen: vaikea hypotensio, kollapsi.

Maksa ja sappi:

Hyvin yleinen: maksa-arvojen tilapäistä suurenemista (G1–2) ilman kliinisiä oireita (ASAT 27,6 % :lla ja ALAT 29,3 % :lla).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinainen: hengenahdistusta ja keuhkoputkien supistumista voi ilmetä vinorelbiini -hoidon, kuten muidenkin vinka-alkaloidien käytön yhteydessä.

Harvinainen: interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu, etenkin vinorelbiini -valmisteen ja mitomysiinin yhdistelmähoidossa.

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleinen: nivelkipu, leukakipu mukaan lukien, lihaskipu.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin yleinen: injektiokohdan reaktiot, joita voivat olla eryteema, polttava kipua, laskimon värjäytyminen ja paikallinen laskimotulehdus (G3–4: 3,7 % vinorelbiini ainoana solunsalpaajana).

Yleinen: vinorelbiini -hoitoa saaneet potilaat ovat ilmoittaneet voimattomuudesta, väsymyksestä, kuumeesta, eri puolilla kehoa esiintyvistä kivusta, mukaan lukien rintakipu ja kipua kasvaimen alueella.

Harvinainen: paikallista nekroosia on raportoitu. Laskimonsisäisen neulan tai katetrin sijoittaminen oikein ja laskimon runsas huuhtelu bolusinjektion jälkeen voivat vähentää näitä vaikutuksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Vinorelbine Accord -valmisteen yliannostus voi aiheuttaa luuytimen hypoplasiaa, ja siihen voi liittyä infektio, kuumetta ja suolen lamaantuminen.

Ensihoito

Hoitona annetaan ensiapua sekä verensiirto ja laajakirjoisia antibiootteja lääkärin harkinnan mukaan.

Antidootti

Vinorelbine Accord -valmisteen yliannostukseen ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet, kasviaikaloidit ja muut luonnontuotteet, ATC-koodi: L01CA04

Vinorelbiini on vinka-alkaloidien ryhmään kuuluva antineoplastinen vaikuttava aine, mutta muista vinka-alkaloideista poiketen sen katarantiiniosaa on muutettu rakenteellisesti. Molekyylitasolla vinorelbiini vaikuttaa tubuliinin dynaamiseen tasapainoon solun mikrotubulusjärjestelmässä. Vinorelbiini estää tubuliinin polymerisaatiota ja sitoutuu ensisijaisesti mitoottisiin mikrotubuluksiin; aksonimikrotubuluksiin se vaikuttaa vasta suurina pitoisuuksina. Vinorelbiinin tubuliinia spiralisoiva vaikutus on vähäisempi kuin vinkristiinillä. Vinorelbiini estää mitoosin G2-M-vaihetta ja aiheuttaa solukuoleman interfaasivaiheessa tai seuraavassa mitoosissa.

Vinorelbiinin turvallisuutta ja tehoa pediatrien potilaiden hoidossa ei ole vielä täysin varmistettu. Merkittävää kliinistä vaikutusta ei havaittu vaiheen II tutkimuksissa, jossa annettiin laskimonsisäistä vinorelbiinia 30–33,75 mg/m² 3 viikon välein päivinä 1 ja 8 joka tai 8 viikon välein kerran viikossa 6 viikon ajan 33 ja 46 potilaalle, joilla oli uusiutuneita kiinteitä kasvaimia, mukaan lukien rabdomyosarkooma, muun pehmytkudoksen sarkooma, Ewingin sarkooma, liposarkooma, fibrosarkooma, keskushermoston syöpä, osteosarkooma, neuroblastooma. Toksisuudessa ei ollut eroa verrattuna aikuisilla havaittuun toksisuuteen (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Vinorelbiinin farmakokineettiset parametrit on määritetty verestä.

Jakautuminen

Vakaan tilan jakaantumistilavuus on suuri, keskimäärin 21,2 l/kg⁻¹ (vaihteluväli: 7,5–39,7 l/kg⁻¹), merkinä laajamittaisesta jakaantumisesta kudoksiin.

Vinorelbiinia sitoutuu plasmaproteiineihin vain vähän (13,5 %), mutta sitoutuminen verisoluihin on voimakasta; 78 % vereen sitoutuneesta vinorelbiinista liittyi trombosyytteihin ja 4,8 % lymfosyytteihin.

Vinorelbiinia kertyy merkittävästi keuhkoihin, ja keuhkobiopsiamateriaalista on mitattu yli 300-kertaisia pitoisuuksia plasmaan verrattuna. Vinorelbiinia ei ole todettu keskushermostossa.

Biotransformaatio

Kaikki vinorelbiinin metaboliitit muodostuvat sytokromin P450 CYP3A4 -isoformin välityksellä. Tästä poikkeuksena on 4-O-deasetyylivinorelbiini, joka todennäköisesti muodostuu karboksyyliesteriästen välityksellä. 4-O-deasetyylivinorelbiini on ainut aktiivinen metaboliitti ja tärkein veressä todettava.

Sulfaatti- tai glukuronikonjugaatteja ei ole todettu.

Eliminaatio

Vinorelbiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia. Puhdistuma verestä on nopeaa, lähellä maksan verenvirtausnopeutta ja keskimäärin 0,72 l/h⁻¹/kg⁻¹ (vaihteluväli 0,32–1,26 l/h⁻¹/kg⁻¹).

Vain vähäinen määrä lääkettä eliminoituu munuaisten kautta (alle 20 % laskimonsisäisestä annoksesta) lähinnä emäyhdisteenä.

Sekä metaboliitit että muuttumaton vinorelbiini (tärkein todettu yhdiste) eliminoituvat enimmäkseen sapessa.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia vinorelbiinin metaboliaan ei ole tutkittu.

Annoksen pienentäminen munuaistoiminnan heikentymisen takia ei ole kuitenkaan aiheellista, sillä vinorelbiinia eliminoituu vain vähän munuaisten kautta.

Maksan vajaatoiminnan vaikutuksesta vinorelbiinin farmakokinetiikkaan on tehty ensimmäinen tutkimus. Tässä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, joiden rintasyöpä oli metastoitunut maksaan,

todettiin, että vinorelbiinin keskimääräinen puhdistuma muuttui vasta, kun yli 75 % maksasta oli affisioitunut.

Rintasyöpöpotilaille, joilla oli maksan vajaatoiminta, tehtiin vaiheen I farmakokineettinen tutkimus säädetyin annoksin: 6 potilaalle, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiini $< 2 \times$ yli normaalirajan ja transaminaasit $< 5 \times$ yli normaalirajan) annettiin vinorelbiinia enintään 25 mg/m^2 , sekä 8 potilaalle, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiini $> 2 \times$ yli normaalirajan ja/tai transaminaasit $> 5 \times$ yli normaalirajan), annettiin vinorelbiinia enintään 20 mg/m^2 . Vinorelbiinin keskimääräinen puhdistuma näissä kahdessa potilasryhmässä oli samaa luokkaa kuin potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali. Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta ei siis muuta vinorelbiinin farmakokinetiikkaa. Varotoimena kuitenkin suositellaan annoksen pienentämistä 20 mg/m^2 ja huolellista hematologisten parametrien seuranta, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Iäkkäät potilaat: Ei-pienisoluista keuhkosityöpää (NSCLC) sairastaville iäkkäille potilaille (≥ 70 vuotta) tehty Vinorelbine Accord -tutkimus osoitti, ettei ikä vaikuta vinorelbiinin farmakokinetiikkaan. Vinorelbine Accord -annosta on kuitenkin suurennettava varoen, koska iäkkäät potilaat ovat hauraita (ks. kohta 4.2).

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Veren altistumisen ja toisaalta leukosyyttien tai PMN:n vähentymisen välillä todettiin voimakas assosiaatio.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä rajoittava toksisuus on luuydinlama. Eläinkokeissa vinorelbiini aiheutti aneuploidiaa ja polyploidiaa.

Voidaan olettaa, että vinorelbiini saattaa aiheuttaa genotoksisia vaikutuksia myös ihmisissä (aneuploidian ja polyploidian kehittyminen).

Karsinogeenisiä vaikutuksia hiirillä ja rotilla ei tutkimuksissa havaittu, mutta kokeissa käytettiin vain pieniä annoksia.

Eläimillä suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa vinorelbiinin on todettu olevan hoitoannoksia pienemmillä annoksilla toksinen sekä alkiota että sikiötä kohtaan. Nämä vaikutukset ilmenivät esimerkiksi kohdunsisäisen kasvun estymisenä ja luutumisen viivästyminenä. Teratogeenisuutta (nikamien yhteenkasvua ja kylkiluiden puuttumista) havaittiin emoille toksisilla annoksilla. Lisäksi spermatogeneesi ja eturauhasen ja rakkularauhasten erityis olivat heikentyneet, mutta rottien hedelmällisyys ei ollut heikentynyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

- Vinorelbine Accord -valmistetta ei saa laimentaa emäksisillä liuksilla (saostumisriskin vuoksi).
- Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta.

Kestoaika laimentamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen, ellei avaamis-/laimentamistapa sulje pois mikrobikontaminaation riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, ovat säilytys ja käyttöolosuhteet käyttäjän vastuulla.

Ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Vinorelbine Accord on pakattu tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettuun injektiopulloon, jossa on bromobutyylikumitulppa ja sininen irti napsautettava alumiinikorkki.

Vinorelbine Accord -valmistetta on saatavana seuraavina kokoina:

1 injektiopullo 1 ml

1 injektiopullo 5 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Vain koulutettu henkilökunta saa suorittaa Vinorelbine Accord -valmisteen valmistelun ja antamisen. Varotoimia on noudatettava, ettei henkilöstöä altisteta valmisteelle raskauden aikana.

Henkilökunnan on käytettävä sopivia silmäsuojuksia, kertakäyttöisiä käsineitä, kasvomaskia ja kertakäyttöistä esiliinaa. Ruiskut ja infuusiosarjat on koottava huolellisesti vuotojen välttämiseksi (Luer-lock-liitäntöjen käyttöä suositellaan). Kuonaeritteitä ja oksennusta on käsiteltävä varoen. Roiskeet ja vuodot on pyyhittävä pois. Lääkkeen joutumista silmiin on ehdottomasti vältettävä. Jos liuosta on joutunut silmiin, ne on huuhdeltava välittömästi fysiologisella natriumkloridiliuoksella.

Lääkkeen käsittelyn jälkeen kaikki sille altistuneet pinnat on puhdistettava huolellisesti, ja kädet ja kasvat on pestävä. Vinorelbine Accord -valmisteen ja kirkkaasta lasista valmistettujen injektiopullojen, PVC- tai vinyylisetaattipussien tai infuusiosarjan PVC-letkujen välillä ei ole mitään yhteensopimattomuuksia.

Vinorelbine Accord voidaan antaa hitaana bolusinjektiona (6–10 minuuttia) sen jälkeen, kun se on laimennettu 20–50 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.

Vinorelbine Accord voidaan antaa myös nopeana infuusiona (20–30 minuuttia) sen jälkeen, kun se on laimennettu 125 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.

Lääkkeen annon jälkeen laskimo on aina huuhdeltava infusoimalla vähintään 250 ml fysiologista natriumkloridiliuosta.

Vinorelbine Accord -valmisteen saa antaa vain laskimoon. On hyvin tärkeää varmistaa, että kanyyli on asetettu huolellisesti laskimoon ennen kuin injektio/infuusio aloitetaan. Jos lääkettä joutuu ympäröivään kudokseen, tämä voi aiheuttaa voimakasta ärsytystä, jolloin lääkkeen antaminen on lopetettava, laskimo huuhdeltava fysiologisella natriumkloridiliuoksella ja jäljellä oleva annos annettava toiseen laskimoon. Jos ekstravasaatiota tapahtuu, voidaan potilaalle antaa heti laskimoon glukokortikoideja flebiitin riskin välttämiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr. 34203

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.05.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.11.2018