

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vinorelbin ”Ebewe” 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vinorelbiini 10 mg/ml (tartraattina)

1 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 10 mg vinorelbiiniä (tartraattina)

5 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 50 mg vinorelbiiniä (tartraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vinorelbiiniä käytetään:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Vain laskimoon asianmukaisen laimennuksen jälkeen.

Vinorelbin ”Ebewe” -valmistetta tulee antaa solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Vinorelbiinin intratekaalinen anto voi johtaa kuolemaan.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Vinorelbin ”Ebewe” voidaan antaa hitaana bolusinjektiona (5–10 minuuttia) sen jälkeen, kun se on laimennettu 20–50 ml:aan fysiologista suolaliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Vinorelbin ”Ebewe” voidaan antaa myös nopeana infusiona (20–30 minuuttia) sen jälkeen, kun se on laimennettu 125 ml:aan fysiologista suolaliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Lääkkeen annon jälkeen laskimo on aina huuhdeltava vähintään 250 ml:n isotonisella liuosinfuusiolla.

Ei-pienisoluisen keuhkosyöpä: Monoterapiassa tavallinen annos on 25–30 mg/m² kerran viikossa. Jos käytetään useita sytostaatteja, annos ja antoaikataulu riippuvat protokollasta. Samaa tavallista annosta (25–30 mg/m²) voidaan käyttää, mutta antokertojen määrää tulee vähentää siten, että lääkettä annetaan esimerkiksi joka kolmas viikko päivinä 1 ja 5 tai päivinä 1 ja 8.

Pitkälle edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä: Tavallinen annos on 25–30 mg/m² kerran viikossa.

Suurin siedetty annos yhtä antokertaa kohti: 35,4 mg/m².

Anto iäkkäille potilaille

Kliinisessä kokemuksessa ei ole havaittu vasteeseen liittyviä olennaisia eroja iäkkäillä potilailla, vaikka joidenkin iäkkäiden potilaiden tavanomaista suurempaa herkkyyttä ei voida poissulkea. Ikä ei muuta vinorelbiinin farmakokinetiikkaa.

Pediatriset potilaat

Vinorelbin ”Ebewe” -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu, joten käyttöä ei suositella.

Maksan vajaatoiminta

Vinorelbiinin farmakokinetiikassa ei tapahdu muutoksia potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Varotoimenpiteenä suositellaan kuitenkin tavanomaista pienemmän annoksen käyttöä (20 mg/m²) ja maksaparametrien tarkkaa seuranta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Vinorelbiinin erittyminen munuaisteitse on vähäistä, joten vinorelbiiniannoksen pienentämiseen ei ole munuaisten vajaatoimintapotilailla farmakokineettistä tarvetta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Neutrofiiligranulosyytit < 1500/mm³ tai vakava samanaikainen tai 2 edeltävän viikon aikana ilmennyt infektio
- Trombosyytit < 100 000/mm³
- Imetys on keskeytettävä vinorelbiinihoidon ajaksi (ks. kohta 4.6)
- Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityiset varoitukset

Vinorelbiini on annettava kemoterapian käytössä kokeneen lääkärin valvonnassa.

Vain laskimonsisäiseen käyttöön.

Hoitoon tulee liittyä huolellinen veriarvojen seuranta (hemoglobiini sekä leukosyytti-, neutrofiili- ja trombosyytti-arvot tulee määrittää ennen jokaista infuusiota), sillä hematopoeettisen järjestelmän esto on yksi vinorelbiinihoidon suurimmista riskeistä.

Annos on määritettävä hematologisen statuksen perusteella.

- Neutropenia on tärkein annosta rajoittava haittavaikutus. Tämä vaikutus ei ole kertyvä, sen huippu ilmenee 7-14 päivää lääkkeen antamisen jälkeen ja vaikutus korjaantuu nopeasti 5-7 päivässä. Jos neutrofiiligranulosyytti-arvo on < 1500/mm³ ja/tai trombosyytti-arvo on < 100 000/mm³, tulee hoito keskeyttää kunnes tilanne on korjaantunut.
- Jos potilaalla on infektioon viittaavia merkkejä ja oireita, on hänet tutkittava välittömästi.
- Interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu tavanomaista useammin japanilaisilla ihmisillä. Tässä erityisryhmässä on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Erityiset käyttöä koskevat varotoimet

- Erityistä varovaisuutta on syytä noudattaa, jos potilaalla on anamneesissa iskeeminen sydänsairaus (ks. kohta 4.8).
- Vinorelbiinin farmakokinetiikassa ei tapahdu muutoksia potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Katso kohdasta 4.2 ohjeet annoksen muuttamisesta tässä potilasryhmässä.

- Koska lääke erittyy vain vähän munuaisten kautta, vinorelbiiniannoksen muuttamiselle munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole perusteita. Ks. kohta 4.2.
- Vinorelbin ”Ebewe” -valmistetta ei tule antaa potilaille, jotka samanaikaisesti saavat sädehoitoa maksan alueelle.
- Vinorelbin ”Ebewe” -valmisteen joutumista silmiin tulee ehdottomasti välttää, sillä se voi aiheuttaa vaikeaa ärsytystä ja jopa sarveiskalvon haavaumia, jos liuos ruiskutetaan paineella. Jos liuosta joutuu silmään, silmä tulee huuhdella välittömästi fysiologisella suolaliuoksella. Silmälääkäriin tulee ottaa yhteyttä.
- Voimakkaat CYP3A4:n estäjät tai indusorit saattavat vaikuttaa vinorelbiinipitoisuuksiin, joten varovaisuutta on syytä noudattaa (ks. kohta 4.5 Erityisesti vinorelbiiniin liittyvät yhteisvaikutukset), ja sen samanaikaista käyttöä fenytoiiniin (kuten kaikkien sytostaattisten aineiden) ja itrakonatsolin (kuten kaikkien vinka-alkaloidien) kanssa ei suositella.
- Tätä valmistetta ei yleensä suositella käytettäväksi samanaikaisesti eläviä, heikennettyjä mikrobeja sisältävien rokotteiden kanssa. Erityisesti käyttö keltakuumerokotteen kanssa on vasta-aiheista.
- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä koko hoidon ajan ja vielä 3 kuukauden ajan hoidon jälkeen (ks. kohta 4.6). Tietoa raskaudesta, imetyksestä ja hedelmällisyydestä, ks. kohta 4.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kaikille solunsalpaajille yhteiset yhteisvaikutukset:

Tromboottisen riskin vuoksi antikoagulaatiohoito on usein välttämätöntä. Veren hyytymisessä on suuria yksilökohtaisia eroja tautien aikana, ja suun kautta otettavien antikoagulanttien ja solunsalpaajahoidon välillä voi olla yhteisvaikutuksia. INR-arvoa (International Normalised Ratio) on seurattava tavallista tiiviimmin.

- Samanaikainen käyttö vasta-aiheista:

Keltakuumerokotteen käyttö on vasta-aiheista, sillä se voi aiheuttaa fataalin systeemisen tilan (ks. kohta 4.3).

- Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Eläviä, heikennettyjä mikrobeja sisältävien rokotteiden (keltakuumerokotteen osalta katso kohta ”Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista”) samanaikaista käyttöä ei suositella mahdollisesti fataalin systeemisen tilan takia. Tämä riski on suurempi potilailla, joiden perussairaus on jo heikentänyt immuunijärjestelmän toimintaa. Mikäli inaktivoituja rokotteita on saatavana (esim. poliomyeliitti), niitä tulee käyttää (ks. kohta 4.4).

Fenytoiinin samanaikaiseen käyttöön vinorelbiinin kanssa liittyy kouristuskohtausten pahenemisriski, joka johtuu fenytoiinin imeytymisen heikkenemisestä, sekä sytostaatin tehon heikkenemisriski fenytoiinin maksametabolian indusoivan vaikutuksen vuoksi. Tätä yhdistelmää ei suositella.

- Samanaikaista käyttöä harkittava:

Siklosporiini, takrolimuusi: Immuunipuolustuksen liiallinen heikkeneminen ja lymfoproliferaation riski.

Erityisesti vinka-alkaloideihin liittyvät yhteisvaikutukset:

- Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Itrakonatsoli: Vinka-alkaloidien suurentunut neurotoksisuus niiden maksametabolian vähenemisen vuoksi.

- Samanaikaista käyttöä harkittava:

Vinka-alkaloidien ja mitomysiini C:n samanaikainen käyttö suurentaa bronkospasmin ja hengenahdistuksen riskiä. Joissakin harvinaisissa tapauksissa todettiin interstitiaalipneumoniaa.

Koska vinka-alkaloidit ovat tunnettuja P-glykoproteiinin substraatteja, vinorelbiinin yhdistämisessä tämän membraanikuljettajan kanssa on noudatettava varovaisuutta, sillä erityisesti tätä yhdistelmää koskevaa tutkimusta ei ole olemassa.

Erityisesti vinorelbiiniin liittyvät yhteisvaikutukset:

Vinorelbiinin ja muiden tunnetusti luuydintoksisien lääkeaineiden yhteiskäyttö todennäköisesti suurentaa myelosuppressiivisten haittavaikutusten riskiä.

Vinorelbiini metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien vaikutuksesta, joten tämän isoentsyymien indusorien (esim. fenytoiini, fenobarbitaali, rifampisiini, karbamatsepiini, mäkikuisma) tai estäjien (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, HIV-proteaasineestäjät, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tai pienentää veren vinorelbiinipitoisuuksia.

Sisplatiinin ja vinorelbiinin yhdistelmällä (erittäin yleinen yhdistelmä) ei ole vinorelbiinin farmakologisiin parametreihin kohdistuvia yhteisvaikutuksia useiden hoitosyklien aikana. Vinorelbiinin ja sisplatiinin yhdistelmää käyttävillä potilailla on kuitenkin ilmoitettu enemmän granulosityopeniaa kuin potilailla, jotka käyttävät pelkkää vinorelbiinia.

Asteen 3/4 neutropenian ilmaantuvuuden on ehdotettu lisääntyvän laskimoon annettavan vinorelbiinin ja lapatinibin kanssa eräissä vaiheen I kliinisessä tutkimuksessa. Kyseisessä tutkimuksessa vinorelbiinin laskimoon annettavan muodon suositeltava annos 3 viikon tutkimuksen päivänä 1 ja päivänä 8 oli 22,5 mg/m² käytettynä yhdessä päivittäin annettavan lapatinibin 1 000 mg kanssa. Tätä yhdistelmää on käytettävä varoen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Vinorelbiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa vinorelbiini aiheutti alkiotoksisuutta ja sikiökuolemia ja oli teratogeeninen (ks. kohta 5.3). Eläinkokeiden tulosten ja lääkevalmisteen farmakologisen vaikutuksen perusteella on olemassa alkio- ja sikiöpämuodostumien mahdollinen riski.

Tätä valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana, elleivät odotettavissa olevat hyödyt ylitä mahdollisia riskejä selvästi.

Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hänelle on kerrottava syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä, ja hänen tilaansa on seurattava huolellisesti. Myös perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuutta tulee harkita.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset:

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä Vinorelbin ”Ebewe” -hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan sen päättymisestä sekä kerrottava lääkärille, jos raskaus pääsee alkamaan.

Imetys:

Vinorelbiinin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa. Vinorelbiinin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläinkokeissa. Sen vuoksi ei voida sulkea pois imeväiselle aiheutuvaa riskiä, joten imetys on keskeytettävä ennen Vinorelbin ”Ebewe” -hoidon alkamista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys:

Vinorelbiinillä voi olla genotoksisia vaikutuksia. Siksi vinorelbiinihoitoa saavien miesten tulisi välttää lapsen siittämistä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Sperman ottamisesta talteen on syytä keskustella ennen hoidon alkamista, sillä vinorelbiinihoito saattaa aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteesta vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, mutta vinorelbiinin farmakodynaamisen profiilin perusteella vinorelbiini ei vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Vinorelbiiniä saavien potilaiden on kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta lääkkeen joidenkin haittavaikutusten vuoksi.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu yksittäistapauksia useammin, on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaisesti. Esiintymistiheys määritetään seuraavasti:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat luuydinsuppressio ja siihen liittyvä neutropenia, anemia, neurologiset häiriöt, ruuansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus ja siihen liittyvä pahoinvointi, oksentelu, suutulehdus ja ummetus, maksan toimintakoearvojen tilapäinen nousu, alopesia ja paikallinen laskimotulehdus.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen saadut raportit muista haittavaikutuksista on luokiteltu esiintymistiheyden osalta MedDRA-luokkaan *Tuntematon*.

Tarkemmat tiedot haittavaikutuksista:

Vaikutukset on kuvailtu WHO:n haittavaikutusluokkien (G) avulla.

Infektiot:

Yleiset:	Lievä tai keskivaikea bakteeri-, virus- tai sieni-infektio eri paikoissa (hengitystiet, virtsatiet, ruuansulatuskanava), korjaantuu yleensä asianmukaisella hoidolla
Melko harvinaiset:	Vaikea sepsis ja muut sisäelinvauriot Sepsis
Hyvin harvinaiset:	Komplisoitunut sepsis, toisinaan kuolemaan johtava
Tuntematon	Neutropeeninen sepsis

Veri ja imukudos:

Hyvin yleiset: Luuydinsuppressio, joka aiheuttaa pääasiassa neutropeniaa (G3: 24,3 %, G4: 27,8 %); palautuva 5–7 päivässä, ei kumuloidu ajan mittaan.

Anemia (G3–4: 7,4 %)

Yleiset: Trombositopenia (G3–4: 2,5 %), harvoin vaikea; neutropeeninen sepsis, joka joissakin tapauksissa (1,2 %) johti kuolemaan
Tuntematon: Febrili neutropenia, pansytopenia

Immuunijärjestelmä:

Yleiset: Allergiset reaktiot (ihoreaktiot, hengitystiereaktiot)
Tuntematon: Systeemiset allergiset reaktiot, kuten anafylaksis, anafylaktinen sokki tai anafylaktoidinen reaktio

Umpieritys

Hyvin harvinaiset: Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Harvinaiset: Vaikea hyponatremia

Tuntematon: Ruokahaluttomuus

Hermosto:

Hyvin yleiset: Ummetus (ks. myös 'Ruoansulatuselimistö'), neurologiset häiriöt (G3–4: 2,7 %), mukaan lukien syvien jännerefleksien heikkeneminen. Alaraajojen heikotus pitkään jatkuneen hoidon yhteydessä.
Melko harvinaiset: Vaikea parestesia, johon liittyy sensorisia ja motorisia häiriöitä (G3–4: < 3 %). Nämä vaikutukset korjautuvat yleensä hoidon lopettamisen jälkeen.

Harvinaiset: Autonomiseen hermostoon kohdistuvat vaikutukset, jotka aiheuttavat suoliston pareesia ja ummetusta. Tila voi joskus harvoin kehittyä paralyttiseksi ileukseksi (< 3 %) (ks. myös 'Ruoansulatuselimistö')

Hyvin harvinaiset: Guillain-Barrén oireyhtymä

Sydän:

Harvinaiset: Iskeeminen sydänsairaus, kuten angina pectoris, EKG:n muutokset, sydäninfarkti, joka voi toisinaan johtaa kuolemaan

Hyvin harvinaiset: Takykardia, sydämentykytys ja sydämen rytmihäiriöt

Verisuonisto

Melko harvinaiset: Hypotensio, hypertensio, punoitus ja ääreisosien kylmyys

Harvinaiset: Vaikea hypotensio, pyörtäminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinaiset: Hengenahdistus, bronkospasmi, aivan kuten muiden vinka-alkaloidien yhteydessä

Harvinaiset: Interstitiaalinen keuhkosairaus (toisinaan kuolemaan johtavaa) etenkin potilailla, joita hoidetaan vinorelbiinin ja mitomysiinin yhdistelmällä.

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleiset: Ummetus (ks. myös 'Hermosto') (G3–4: 2,7 %), voi joskus harvoin kehittyä paralyttiseksi ileukseksi, jos vinorelbiiniä käytetään ainoana lääkkeenä, ja (G3–4: 4,1 %) käytettäessä vinorelbiinin ja muiden kemoterapia-aineiden yhdistelmää; pahoinvointi, oksentelu (G1–2: 30,4 % ja G3–4: 2,2 %). Pahoinvointilääkitys voi vähentää näitä haittavaikutuksia.

Suutulehdus (G1–4: 15 % käytettäessä pelkästään vinorelbiiniä), ruokatorvitulehdus, ruokahaluttomuus (G1–2: 14 %, G3: 1 %)

Yleiset: Ripuli (yleensä lievä tai keskivaikea)

Harvinaiset: Haimatulehdus, paralyttinen ileus (ks. myös 'Hermosto'); hoitoa voidaan jatkaa, kun ruoansulatuskanavan normaali toiminta on palautunut.

Maksa ja sappi:

Hyvin yleiset: Poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa (kokonaisbilirubiinin nousu, alkalisen fosfataasin nousu, ASAT-arvon nousu, ALAT-arvon nousu) (G1–2); muutoksia on raportoitu ilman kliinisiä oireita (bilirubiini, alkalinen fosfataasi, ASAT 27,6 %:ssa ja ALAT 29,3 %:ssa)

Iho ja ihonalainen kudokset:

Hyvin yleiset: Hiustenlähtö, yleensä lievä (G3–4: 4,1 % käytettäessä vinorelbiniä ainoana kemoterapia-aineena)

Harvinaiset: Ihoreaktiot (yleistyneet ihoreaktiot), kuten ihottuma, kutina, nokkosihottuma

Tuntematon: Käsi-jalkaoireyhtymä

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: Lihaskipu, nivelkipu, mukaan lukien leukakipu

Munuaiset ja virtsatie:

Yleiset: Kreatiniiniarvon nousu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin yleiset: Injektiokohdan reaktiot, kuten injektiokohdan punoitus, injektiokohdan polttava kipu, injektiokohdan värimuutokset, laskimotulehdus injektiokohdassa (G3–4: 3,7 % käytettäessä vinorelbiniä ainoana kemoterapia-aineena)

Yleiset: Väsymys, kuume, eri puolilla kehoa esiintyvä kipu kuten rintakipu ja tuumorikohdan kipu, voimattomuus.

Harvinaiset: Injektiokohdan nekroosi. Näitä vaikutuksia voidaan lieventää laskimokanyylin tai katetrin oikealla sijoituksella ja laskimon runsaalla huuhtelulla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Vinorelbiniin yliannostus voi aiheuttaa luuytimen hypoplasiaa, johon voi joskus liittyä infektio, kuume ja paralyttinen ileus.

Hoito

Yleisten tukitoimien lisäksi potilaalle aloitetaan hoitavan lääkärin arvion mukaan verensiirto, kasvutekijähoito ja laajakirjoinen antibioottihoito.

Vastalääkitys

Vinorelbiniin yliannostukseen ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Vinka-alkaloidit ja analogit, ATC-koodi: L01CA04

Vinorelbiini on vinka-alkaloidien ryhmään kuuluva solunsalpaaja.

Vinorelbiini estää tubuliinin polymerisaatiota. Se sitoutuu pääasiallisesti mitoottisiin mikrotubuluksiin; aksonimikrotubuluksiin se vaikuttaa vasta suurina pitoisuuksina. Vinorelbiinin tubuliinia spiralisoiva vaikutus on heikompi kuin vinkristiin. Vinorelbiini estää mitoosia solusyklin G2-M-vaiheessa ja aiheuttaa solukuoleman interfaasivaiheessa ja sitä seuraavassa mitoosivaiheessa.

Vinorelbiinin turvallisuutta ja tehoa pediatriassa potilailla ei ole varmistettu. Kahden yksiryhmäisen vaiheen II tutkimuksen kliinisten tietojen perusteella laskimoon annetulla vinorelbiinilla ei ollut merkittävää kliinistä vaikutusta. Tutkimuksiin osallistui 33 ja 46 pediatria potilasta, joilla oli uusiutunut kiinteä tuumori, mm. rabdomyosarkooma, muu pehmytkudossarkooma, Ewingin sarkooma, liposarkooma, synoviaalisarkooma, fibrosarkooma, keskuhermoston syöpä, osteosarkooma tai neuroblastooma. Käytetyt annokset olivat 30–33,75 mg/m² 1. ja 8. päivänä 3 viikon välein tai kerran viikossa 6 viikon ajan 8 viikon välein. Toksisuusprofiili oli samaa luokkaa kuin aikuispotilailla (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annetun vinorelbiinin pitoisuus aikaprofiilille on tyypillistä kolmivaiheinen eksponentiaalinen eliminaatio. Terminaalinen puoliintumisaika oli keskimäärin 40 tuntia. Puhdistuma verestä on suuri (lähes maksaverenkiertoon verrattavissa), keskimäärin 0,72 l/h/kg (vaihteluväli 0,32–1,26 l/h/kg). Vakaassa tilassa jakaantumistilavuus oli myöskin suuri, keskimäärin 21,2 l/kg, mikä osoittaa, että vinorelbiini jakaantuu suuressa määrin kudoksiin.

Vinorelbiini sitoutuu heikosti plasman proteiineihin (13,5 %) mutta voimakkaasti verisoluihin, etenkin trombosyytteihin (78 %).

Laskimoon annetun vinorelbiinin farmakokinetiikan on todettu olevan lineaarista aina 45 mg/m² annostasoon asti. Vinorelbiinin metaboliasta vastaa pääasiassa CYP3A4-entsyymi. Päämetaboliitti on 4-O-deasetyylivinorelbiini. Munuaisten kautta tapahtuva eliminaatio on vähäistä (< 20 % annoksesta) ja koostuu pääasiassa muuttumattomassa muodossa olevasta vinorelbiinistä.

Vinorelbiini erittyy pääasiassa sapen kautta sekä metaboliitteina että muuttumattomassa muodossa olevana vinorelbiininä.

Heikentyneen munuaistoiminnan vaikutuksia vinorelbiinin eritykseen ei ole arvioitu, mutta annoksen pienentäminen ei ole tarpeen, koska vain hyvin pieni osa vinorelbiinistä erittyy munuaisten kautta.

Potilailla, joilla oli maksametastaaseja, vinorelbiinin keskimääräinen puhdistuma muuttui vasta, kun metastaasit olivat levinneet yli 75 %:iin maksasta. Kun kuudelle keskivaikeaa maksan toimintahäiriötä (bilirubiini \leq 2 x ULN ja aminotransferaasit \leq 5 x ULN) sairastavalle syöpäpotilaalle annettiin enintään 25 mg/m² vinorelbiiniä ja kahdeksalle vaikeaa maksan toimintahäiriötä sairastavalle syöpäpotilaalle (bilirubiini > 2 x ULN ja/tai aminotransferaasit > 5 x ULN) enintään 20 mg/m² vinorelbiiniä, keskimääräinen kokonaispuhdistuma oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa kuin potilailla, joiden maksa toimi normaalisti. Nämä tiedot eivät välttämättä kuitenkaan päde, jos potilaan maksan kyky eliminoida lääkkeitä on heikentynyt. Siksi varovaisuutta on syytä noudattaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja veriarvojen huolellinen seuranta on välttämätöntä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Aineenvaihduntahäiriöiden mahdollisia vaikutuksia ei ole vahvistettu, eikä tarkkoja annossuosituksia siis voida antaa.

Veren lääkeainepitoisuuden ja leukosyyttien tai monitumaisten leukosyyttien määrän vähenemisen välillä on osoitettu voimakas yhteys.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Eläintutkimuksissa vinorelbiini aiheutti aneuploidiaa ja polyploidiaa. Vinorelbiinillä oletetaan olevan genotoksisia vaikutuksia (aneuploidiaa ja polyploidiaa) myös ihmisellä. Hiirellä ja rotalla tehtyjen karsinogeenisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia, mutta niissä tutkittiin vain pieniä annoksia.

Lisääntymistoksisuustutkimukset

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa vaikutuksia todettiin jo subterapeuttisilla annoksilla. Tutkimuksissa todettiin alkio- ja sikiötoksisuutta, kuten sikiönkasvun hidastumista ja luutumisen viivästymistä. Teratogeenisyyttä (nikamafuusioita, kylkiluiden puuttumista) todettiin emolle toksisilla annoksilla. Lisäksi spermatogeneesi sekä eturauhasen ja rakkularauhasen eritteiden tuotanto vähenivät, mutta rottien hedelmällisyys ei kuitenkaan heikentynyt.

Turvallisuusfarmakologia

Koiralla ja apinalla tehdyissä turvallisuusfarmakologisissa tutkimuksissa ei todettu mitään sydämeen tai verisuonistoon kohdistuvia haittavaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

- Vinorelbin ”Ebewe” -valmisteen laimennuksessa ei saa käyttää emäksisiä liuoksia saostumisriskin vuoksi.
- Vinorelbin ”Ebewe” -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus:

3 vuotta.

Avattu myyntipakkaus:

Avattu myyntipakkaus on käytettävä heti ja mahdollisesti käyttämättä jäänyt ylimääräinen liuos on hävitettävä.

Käytönaikainen säilyvyys:

Kun valmistetta on laimennettu 0,9 % NaCl-liuoksella tai 5,0 % glukoosiliuoksella, valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 28 vuorokauden ajan 2–8 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna (pitoisuuksilla 0,5 mg/ml ja 3,0 mg/ml). Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ole normaalisti yli 24 tuntia 2 °C - 8 °C:ssa ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Liuos on pakattu tyyppin I väritöntä lasia olevaan injektiopulloon, jossa fluoropolymeeripäällysteinen kumitulppa. Injektiopulloissa on alumiinirepäsuojuus.

Pakkauskoot:

1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml

1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 10 x 5 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämislle ja muut käsittelyohjeet

Vinorelbin ”Ebewe” -valmisteen käyttöönvalmistuksen ja antamisen voivat suorittaa vain siihen perehtyneet henkilöt. Asianmukaisia turvavarusteita, kertakäyttöisiä käsineitä, kasvomaskia ja kertakäyttöistä esiliinaa on käytettävä.

Roiskeet ja vuodot on pyyhittävä.

Lääkkeen joutumista silmiin tulee ehdottomasti välttää. Jos lääkettä joutuu silmään, silmä tulee välittömästi huuhdella fysiologisella suolaliuksella.

Lääkkeen käsittelyn jälkeen kaikki sille altistuneet pinnat tulee puhdistaa perusteellisesti, ja kädet ja kasvot tulee pestä.

Vinorelbin ”Ebewe” -valmisteen ja kirkkaasta lasista valmistettujen injektioipullojen, PVC:n tai PVC-letkustolla varustettujen infuusiolaitteistojen välillä ei ole yhteensopimattomuuksia.

Vinorelbin ”Ebewe” voidaan antaa hitaana bolusinjektiona (5–10 minuuttia) sen jälkeen, kun se on laimennettu 20–50 ml:aan fysiologista suolaliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Vinorelbin ”Ebewe” voidaan antaa myös nopeana infuusiona (20–30 minuuttia) sen jälkeen, kun se on laimennettu 125 ml:aan fysiologista suolaliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Lääkkeenannon jälkeen laskimo on aina huuhdeltava vähintään 250 ml:lla isotonista liuosta.

Vinorelbin ”Ebewe” täytyy antaa vain laskimoon. Ennen lääkkeenantoa on erittäin tärkeää varmistaa, että kanyyli on oikeassa asennossa laskimon sisällä. Jos Vinorelbin ”Ebewe” -liuosta pääsee ympäröivään kudokseen laskimonsisäisen annon aikana, se voi aiheuttaa voimakasta ärsytystä. Tällöin infuusio tulee keskeyttää, laskimo tulee huuhdella fysiologisella suolaliuksella, ja loput annoksesta tulee antaa toiseen laskimoon. Jos lääkettä pääsee laskimon ulkopuolelle, potilaalle tulee antaa laskimoon glukokortikoideja laskimotulehduksen riskin pienentämiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18920

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.8.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.07.2020