

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Navirel 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vinorelbiini 10 mg/ml

Yksi 1 ml:n injektiopullo sisältää vinorelbiinitartraattia vastaten 10 mg vinorelbiinia.

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää vinorelbiinitartraattia vastaten 50 mg vinorelbiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön tai vaalean keltainen liuos.

Kerta-annos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Monoterapiana metastoittavista (IV asteen) rintasyöpää sairastavilla potilailla, joilla antrasykliinia ja taksaania sisältävästä kemoterapiasta ei ole ollut apua tai joille se ei sovi.
- Ei-pienisoluisen keuhkosyövän (III tai IV aste) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

- Vinorelbiinin tavallinen annos on 25–30 mg/m² kehon pinta-alaa kerran viikossa.

Käytettäessä yhdessä muiden sytostaattisten aineiden kanssa tarkka annos tulee tarkistaa hoitosuunnitelmasta.

Vinorelbiinia voidaan antaa

- hitaana (6 – 10 minuutin kestoisena) boluksena kun se on laimennettu 20 – 50 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai glukoosi-injektioliuokseen, jossa glukoosin pitoisuus on 50 mg/ml (5 %), tai
- lyhyenä (20 – 30 minuutin kestoisena) infuusiona kun se on laimennettu 125 ml:aan 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioliuosta.

Laskimo on huuhdeltava aina lääkkeen annon jälkeen vähintään 250 ml:n 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusiolla, (ks. kohta 6.6).

Suurin siedettävä kerta-annos: 35,4 mg kehon pinta-alan neliometriä (m²) kohti.

Suurin kerralla annettava kokonaisannos: 60 mg

Annoksen sovittaminen

Vinorelbiinin metabolia ja puhdistuma tapahtuvat pääosin maksassa: 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.

Maksan vajaatoiminta

Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta ei muuta vinorelbiinin farmakokinetiikkaa. Kuitenkin suositellaan varotoimenpiteenä pienennettyä 20 mg/m²:n annosta ja huolellista hematologisten parametrien seuranta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Ottaen huomioon vähäinen erittyminen munuaisten kautta ei ole olemassa farmakokineettisiä syitä pienentää vinorelbiinin annosta potilailla, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa.

Iäkkäät

Kliininen kokemus ei ole osoittanut mitään merkittäviä eroja iäkkäillä potilailla hoitovasteen suhteen, joskaan suurempaa herkkyyttä joillakin näistä potilaista ei voida sulkea pois. Ikä ei muuta vinorelbiinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Vinorelbiinin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu eikä antoa lapsille siksi suositella.

Antotapa

Ehdottomasti vain laskimonsisäisesti, asianmukaisen laimennuksen jälkeen.

Vinorelbiinin intratekaalinen anto voi aiheuttaa kuoleman!

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille vinka-alkaloideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Neutrofiilien määrä < 1 500/mm³ tai vaikea tämänhetkinen tai äskettäin (kahden edeltävän viikon aikana) sairastettu infektio
- Trombosyyttien määrä alle 100 000/mm³
- Vaikea maksan vajaatoiminta, joka ei liity kasvainprosessiin
- Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5)
- Raskaus (ks. kohta 4.6)
- Imetys (ks. kohta 4.6.)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvaroitukset

- Vinorelbiinia tulee antaa kemoterapian käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.
- Vinorelbiinia saa antaa vain laskimonsisäisesti. Intratekaalinen antaminen on vasta-aiheista. Laskimo on huuhdeltava aina lääkkeen annon jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusiolla.

- Annettaessa vinorelbiinia laskimoon on oltava erittäin tarkka: on hyvin tärkeää varmistaa, että kanyyli on ennen vinorelbiinin infuusion aloittamista asetettu laskimoon oikein. Jos vinorelbiinia pääsee laskimonsisäisen annostuksen aikana suonen ulkopuolelle, voi seurauksena olla huomattavaa paikallista ärsytystä. Tällöin infuusio on lopetettava välittömästi, laskimo on huuhdeltava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella ja loppuosa annoksesta on annettava toiseen laskimoon. Lisäksi julkaistut tiedot tukevat hyaluronidaasin ja kuivan lämmön käyttöä ekstrasvasaation hoidossa. Plastiikkakirurgin konsultointi on suositeltavaa nekroosin ja aiti-oireyhtymän varhaisessa vaiheessa, jatkuvan tai lisääntyvän kivun yhteydessä, taikka kun konservatiivisesta hoidosta ei ole apua.
- Hoitoon on yhdistettävä perusteellinen hematologinen seuranta (ennen kutakin injektiota on tutkittava hemoglobiinitaso sekä leukosyyttien, granulosityyttien ja verihiutaleiden määrä). Annosta rajoittava haittavaikutus on useimmiten neutropenia. Haitta ei ole kumulatiivinen, ja neutropenian alin vaihe on 7 – 14 päivää annon jälkeen ja se korjautuu nopeasti 5 – 7 päivän kuluessa. Jos neutrofiilimäärä on alle 1 500/mm³ ja/tai trombosyyttimäärä on alle 100 000/mm³, hoitoa on viivästyttävä kunnes veriarvot ovat korjaantuneet ja potilasta on tarkkailtava. Lääkevalmisteen annon oletetaan lykkääntyvän 1 viikolla noin 35 prosentissa hoitokuureista.
- Jos potilaalla ilmenee infektiota viittaavia merkkejä tai oireita, potilaan tila tulee tutkia viipymättä.
- Interstitiaalinen keuhkosairaus on raportoitu useammin japanilaisessa väestössä. Erityistä tarkkaavaisuutta on noudatettava hoidettaessa tätä väestöryhmää.

Erityiset käyttöön liittyvät varotoimet

- Jos maksan toiminnan havaitaan heikkenevän merkittävästi, annosta on pienennettävä. Hoidossa suositellaan varovaisuutta ja tarkkaa hematologisten arvojen seurantaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
- Koska erittyminen munuaisten kautta on vähäistä, annoksen pienentäminen ei ole tarpeellista potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
- Vinorelbiinia ei saa antaa samanaikaisesti sädehoidon kanssa, jos maksa kuuluu sädetettävään alueeseen.
- Vahvoja CYP3A4:n estäjiä tai induktoreita tulee antaa varoen, koska on olemassa vaara, että ne vaikuttavat vinorelbiinipitoisuuksiin (ks. kohta 4.5).
- Tätä lääkevalmistetta ei yleensä suositella yhdessä itrakonatsolin (koskee kaikkia vinka-alkaloideja) ja fenytoiinin (koskee kaikkia solunsalpaajia) kanssa (ks. kohta 4.5).
- Tämä lääkevalmiste on erityisesti vasta-aiheinen keltakuumerokotteiden kanssa eikä sen samanaikaista käyttöä muiden elävien heikennettyjen rokotteiden kanssa suositella (ks. kohta 4.5).
- Bronkospasmin välttämiseksi – erityisesti, jos vinorelbiinia käytetään yhdessä mitomysiini-C:n kanssa – tulisi harkita asianmukaisia varotoimenpiteitä. Polikliinisesti hoidettaville potilaille tulee kertoa, että heidän tulee ottaa yhteys lääkärin, mikäli heillä esiintyy hengenahdistusta.
- On suositeltavaa, että erityistä varovaisuutta noudatetaan sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on anamneesissa iskeeminen sydänsairaus (ks. kohta 4.8).
- Valmisteen joutumista silmiin on ehdottomasti vältettävä, sillä seurauksena saattaa olla vaikea ärsytys tai jopa sarveiskalvon haavautuminen, jos lääkettä annetaan paineella. Jos lääkevalmistetta joutuu silmiin, silmät tulee huuhdella välittömästi runsaalla määrällä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kaikilla solusalpaajilla yhteiset yhteisvaikutukset

Syöpäsairauksiin liittyvän suurentuneen tukosriskin vuoksi veren hyytymistä ehkäisevän hoidon käyttö on yleistä. Jos potilas saa veren hyytymistä ehkäisevää hoitoa, INR-arvoa tulee seurata aiempaa tiheämmin suuren yksilöiden keskeisen vaihtelevuuden takia sairauden aikana sekä oraalisten veren hyytymistä ehkäisevien lääkkeiden ja syöpälääkkeiden mahdollisten yhteisvaikutusten takia.

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Tätä lääkevalmistetta ei yleensä suositella yhdessä elävien heikennettyjen rokotteiden kanssa, johtuen yleistyneen, mahdollisesti kuolemaan johtavan rokotesairauden riskistä (ks. kohta 4.5). Tämä riski on suurentunut potilailla, joilla immuunivaste jo heidän sairautensa takia on heikentynyt. Suositellaan inaktivoitua rokotteiden käyttöä, mikäli sellainen on olemassa (poliomyeliitti) (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö vasta-aiheista

Keltakuumerokotteen kohdalla samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

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 maksamaksametaboliaa.

Samanaikainen käyttö harkiten

Siklosporiini, takrolimuusi: Liiallisen immunosuppression ja sitä seuraavan lymfoproliferaation vaara on otettava huomioon.

Vinka-alkalodeille ominaiset yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Itrakonatsolia ei tule antaa samanaikaisesti, koska on olemassa lisääntyneen neurotoksisuuden vaara, mikä johtuu siitä että itakonatsoli estää vinka-alkaloidien metaboliaa maksassa.

Samanaikainen käyttö harkiten

Samanaikainen vinka-alkaloidien ja mitomysiini-C:n käyttö lisää bronkospasmin ja hengenhädistyksen riskiä. Harvinaisissa tapauksissa, varsinkin yhteiskäytössä mitomysiinin kanssa, on havaittu interstitiaalista keuhkokuumetta.

Vinorelbiini on P-glykoproteiinin substraatti ja samanaikainen käyttö tämän kuljettajaproteiinin estäjien (esimerkiksi verapamiili, siklosporiini ja kinidiini) tai induktorien kanssa voi vaikuttaa vinorelbiinin pitoisuuteen.

Vinorelbiinille ominaiset yhteisvaikutukset

Vinorelbiinin ja muiden luuydintoksisiksi tiedettyjen lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö todennäköisesti pahentaa myelosuppressiivisia haittavaikutuksia.

Koska vinorelbiini metaboloituu lähinnä CYP3A4-entsyymien kautta, vinorelbiinin antaminen samanaikaisesti tämän isoentsyymien vahvojen estäjien (esimerkiksi itakonatsoli, ketokonatsoli, klaritromysiini, erytromysiini ja ritonaviri) voi suurentaa vinorelbiinin pitoisuuksia veressä, ja yhdistelmä tämän isoentsyymien vahvojen induktorien (esimerkiksi rifampisiini, fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsapiini ja mäkikuisma) kanssa pienentää vinorelbiinin pitoisuuksia veressä.

Vinorelbiinin ja sisplatiinin yhdistäminen (erittäin yleinen yhdistelmä) ei muuta farmakokinetiikkaa. Vinorelbiinin ja sisplatiinin yhteiskäytössä granulosityopeniaa esiintyy kuitenkin useammin kuin käytettäessä pelkkää vinorelbiinia.

Yhdessä vaiheen I kliinisessä tutkimuksessa asteen 3 tai 4 neutropenian esiintymistiheyden arvioitiin lisääntyneen, kun vinorelbiinia ja lapatinibia annettiin laskimoon. Tässä tutkimuksessa vinorelbiinin suositeltu annos 3 viikon välein oli 1. ja 8. päivänä 22,5 mg/m² yhdessä 1 000 mg lapatinibin kanssa. Tämäntapaista yhdistelmää tulee antaa varovasti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja vinorelbiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu alkiotoksisuutta ja teratogeenisyyttä (ks. kohta 5.3). Eläinkokeissa havaittuihin tuloksiin ja vinorelbiinin farmakologiseen vaikutukseen perustuen tämän lääkevalmisteen epäillään aiheuttavan synnyttäviä epämuodostumia, jos sitä annetaan raskauden aikana.

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

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

Jos nainen tulee raskaaksi hoidon aikana, perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuutta tulee harkita.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Heidän tulee ilmoittaa lääkärilleen, jos he tulevat raskaaksi.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö vinorelbiini ihmisen rintamaitoon. Vinorelbiinin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläintutkimuksissa. Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Navirel on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Rintaruokinta on lopetettava ennen vinorelbiinihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Vinorelbiinilla hoidettavia miehiä neuvotaan välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen. Peruuttamattoman hedelmättömyyden riskin vuoksi miesten tulisi ennen hoidon alkua harkita siemennesteen ottamista talteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkkeen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu, mutta vinorelbiinin farmakodynaamisten vaikutusten perusteella Navirel-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vinorelbiinilla hoidettavien potilaiden on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, ottaen huomioon jotkin lääkevalmisteen haittavaikutukset.

4.8 Haittavaikutukset

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

Käytettäessä vinorelbiinin ja jonkin toisen syöpälääkkeen yhdistelmää on otettava huomioon, että mainitut haittavaikutukset voivat olla yleisempiä ja vaikeampia kuin monoterapian aikana ja sen jälkeen havaitut haittavaikutukset. Lisäksi on otettava huomioon muiden lääkevalmisteiden erityiset haittavaikutukset.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, joita on raportoitu esiintyneen useammin kuin yksittäisissä tapauksissa, on luokiteltu alla elinjärjestelmien ja frekvenssien mukaisesti. Frekvenssit määritetään seuraavasti: 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 ($< 1/10\ 000$).

Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on esitetty MedDRA-luokituksen mukaan esiintymistiheydellä *Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)*.

Yksityiskohtaiset tiedot haittavaikutuksista: Haittavaikutukset määritettiin 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	<p><u>Yleinen</u> Bakteeri-, virus- tai sieniperäinen infektio kehon eri osissa (hengitysteissä, virtsateissä, ruoansulatuskanavassa), lievistä kohtalaiseen ja yleensä sopivalla hoidolla korjautuva.</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Vaikea sepsis muun viskeraalisen toimintahäiriön kanssa, verenmyrkytys.</p> <p><u>Hyvin harvinainen</u> Komplisoitunut verenmyrkytys, kuolemaan johtava verenmyrkytys.</p> <p><u>Tuntematon</u> Neutropeeninen sepsis (joka johtaa kuolemaan 1,2 prosentissa tapauksista).</p>
Veri ja imukudos	<p><u>Hyvin yleinen</u> Luuydinlama, joka johtaa lähinnä neutropeniaan (G3: 24,3 % ja G4: 27,8 % monoterapiassa), joka korjautuu 5 - 7 päivän kuluessa, ei-kumulatiivinen ajan myötä, anemia (G3-4: 7,4 % monoterapiassa).</p> <p><u>Yleinen</u> Trombosytopeniaa (G3-4: 2,5 %) saattaa esiintyä, mutta on harvoin vaikea.</p> <p><u>Tuntematon</u> Kuumeinen neutropenia, pansytopenia.</p>
Immuunijärjestelmä	<p><u>Yleinen</u> Allergiset reaktiot (ihon ja hengitysteiden reaktiot).</p> <p><u>Tuntematon</u> Systeemiset allergiset reaktiot (anafylaktinen reaktio tai sokki, anafylaktoidi reaktio, angioedeema).</p>
Umpieritys	<p><u>Tuntematon</u> Epätarkoituksenmukainen antidiureettisen hormonin erittyminen (SIADH).</p>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<p><u>Harvinainen</u> Vaikea hyponatremia.</p> <p><u>Tuntematon</u> Anoreksia.</p>

Hermosto	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neurologiset häiriöt (G3: 2,6 %; G4: 0,1 %) mukaan lukien syvien jännerefleksien häviäminen. Alaraajojen heikkoutta on raportoitu pitkittyneen kemoterapian jälkeen.</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Vaikea parestesia, johon liittyy sensorisia ja motorisia oireita.</p> <p>Nämä vaikutukset ovat yleensä palautuvia.</p> <p><u>Hyvin harvinainen</u> Guillain-Barrén oireyhtymä</p>
Sydän	<p><u>Harvinainen</u> Iskeemiset sydänsairaudet, kuten angina pectoris, ohimenevät EKG-muutokset, sydäninfarkti, joskus kuolemaan johtava</p> <p><u>Hyvin harvinainen</u> Takykardia, sydämentykytys ja sydämen rytmihäiriöt.</p>
Verisuonisto	<p><u>Melko harvinainen</u> Hypotensio, hypertonia, punoitus ja perifeerinen kylmyys.</p> <p><u>Harvinainen</u> Vaikea hypotensio, kollapsi.</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p><u>Melko harvinainen</u> Hengenahdistusta ja keuhkoputkien supistumista voi ilmetä vinorelbiinihoidon, kuten muidenkin vinka-alkaloidien käytön yhteydessä.</p> <p><u>Harvinainen</u> Interstitiaalista keuhkosairautta, joskus jopa kuolemaan johtavaa, on raportoitu.</p> <p><u>Hyvin harvinainen</u> Hengitysvajaus.</p>
Ruoansulatuselimistö	<p><u>Hyvin yleinen</u> Pääoire on ummetus (G 3-4: 2,7 %), joka harvoin etenee paralyttiseksi ileukseksi kun vinorelbiinia annetaan ainoana lääkeaineena (G3-4: 4,1 %) ja yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa. Pahoinvointi ja oksentelu (G1-2: 30,4 %, G3-4: 2.2 % monoterapiassa; pahoinvointilääkkeet voivat vähentää niiden esiintymistä , suutulehdus (G1-4: 15 % monoterapiassa), ruokatorvitulehdus.</p> <p><u>Yleinen</u> Ripuli (yleensä lievä tai kohtalainen).</p> <p><u>Harvinainen</u> Paralyttinen ileus; hoitoa voidaan jatkaa, kun suolen toiminta on palautunut normaaliksi, haimatulehdus.</p>

Maksa ja sappi	<u>Hyvin yleinen</u> Maksa-arvojen tilapäistä suurenemista (G1-2) ilman kliinisiä oireita on ilmoitettu (kohonnut kokonaisbilirubiini, kohonnut alkalinen fosfataasi, kohonnut ASAT 27,6 %:lla ja kohonnut ALAT 29,3 %:lla).
Iho ja ihonalainen kudus	<u>Hyvin yleinen</u> Tukanlähtö, tavallisesti lievä (G3-4: 4,1 % monoterapiassa). <u>Harvinainen</u> Laaja-alaiset ihon reaktiot. <u>Tuntematon</u> Käsi-jalkaoireyhtymä (palmoplantaarinen erytrodysesiesia).
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Yleinen</u> Lihaskipu, nivelkipu, leukakipu.
Munuaiset ja virtsatiet	<u>Yleinen</u> Kreatiniinin lisääntyminen.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Voimattomuus, väsymys, kuume, eri puolilla kehoa esiintyvä kipu mukaan lukien rintakipu ja kipu kasvaimen alueella. Injektiokohdan reaktiot, joita voivat olla punoitus, polttava kipu, laskimon värjäytyminen ja paikallinen laskimotulehdus (G3-4: 3,7 % käytettäessä pelkästään vinorelbiinia). <u>Harvinainen</u> Injektiokohdan nekroosi (laskimonsisäisen neulan tai katettrin 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. Terveydenhuollon 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

Ihmisillä on raportoitu tahattomasti tapahtuneita akuutteja yliannostustapauksia: Yliannostus voi aiheuttaa luuytimen hypoplasiaa, ja siihen voi liittyä infektio, kuumetta ja suolen lamaantumisen. Lääkäri määrää yleensä potilaalle tukihoidon, esimerkiksi kasvutekijöitä, verensiirron tai laajakirjoisen antibiootihoidon. Tunnettua vastalääkettä ei ole.

Koska laskimonsisäisesti saadulle vinorelbiinyliannokselle ei ole vastalääkettä, yliannostustapauksissa oireidenmukaiset toimenpiteet ovat tarpeen, esimerkiksi:

- Potilaan elintoimintojen jatkuva ja huolellinen seuranta.

- Verenkuvan päivittäinen seuranta, jotta voidaan määrittää, onko tarvetta verensiirtoon, kasvutekijöiden antamiseen ja tehohoitoon, sekä infektioriskin minimoimiseksi.
- Suolen lamaanumista (paralyyttinen ileus) estävät tai hoitavat toimenpiteet
- Verenkierron ja maksan toiminnan seuranta.
- Infektioista johtuvien komplikaatioiden hoitoon voi olla syytä käyttää laajakirjoisia antibiootteja. Jos potilaalla ilmenee suolen lamaanumista, paineen alentaminen sondin avulla voi olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset ja immunomoduloivat lääkkeet, vinka-alkaloidit. ATC-koodi: L 01 CA 04

Vinorelbiini on vinka-alkaloidien ryhmään kuuluva antineoplastinen vaikuttava aine, mutta muistavinka-alkaloideista poiketen sen katarantiiniosaa on muutettu rakenteellisesti. Molekyylitasolla vinorelbiini vaikuttaa tubuliinin dynaamiseen tasapainoon solun mikrotubulusjärjestelmässä.

Vaikutusmekanismi

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.

Pediatriset potilaat

Vinorelbiinin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu lapsilla. Merkittävää kliinistä vaikutusta ei havaittu kahdessa yksihaaraisessa vaiheen II tutkimuksessa, jossa annettiin laskimonsisäistä vinorelbiinia 30-33,75 mg/m² päivinä 1 ja 8 joka 3. viikko tai kerran viikossa 6 viikon ajan joka 8. viikko 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 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Vaikuttava aine jakautuu laajalle elimistöön sen jakautumistilavuuden ollessa 25,4 – 40,1 l/kg. Vinorelbiinin penetraatio keuhkokudokseen on merkittävää, ja vinorelbiinin kudokseen ja plasmään jakautumisen suhde on yli 300 tutkimuksessa, jossa keuhkoista otettiin kirurgisesti koepaloja. Vinorelbiini sitoutuu kohtalaisesti plasmaproteiineihin (13,5 %), mutta se sitoutuu erittäin voimakkaasti verihiutaleisiin (78 %). Laskimoon annetun vinorelbiinin farmakokineetiikan on todettu olevan lineaarista annokseen 45 mg/m² asti.

Biotransformaatio

Vinorelbiini metaboloituu pääasiassa sytokromi P450:n CYP3A4:n kautta. Vinorelbiinin kaikki metaboliitit on tunnistettu, ja lukuun ottamatta 4-O-deasetyylinorelbiinia, joka on pääasiallinen veressä esiintyvä metaboliitti, yksikään niistä ei ole aktiivinen.

Eliminaatio

Laskimoon boluksena tai infuusiona annetun vinorelbiinin jälkeen plasman vinorelbiinipitoisuudelle on tyypillistä kolmivaiheinen eksponentiaalinen eliminaatiokäyrä. Terminaalinen puoliintumisaika on yli 40 tuntia. Vinorelbiinin kokonaispuhdistuma on korkea (0,97 – 1,26 l/h/kg).

Vinorelbiini eliminoituu vähäisessä määrin munuaisten kautta (<20 % annoksesta). Ihmisistä on löydetty pieniä pitoisuuksia deasetyylinorelbiinia, mutta virtsassa on pääasiallisesti vain

muuttumatonta vinorelbiinia. Sekä metaboliitit että muuttumaton vinorelbiini eliminoituvat pääasiassa sappiteiden kautta.

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta vinorelbiinin jakautumiseen ei ole tutkittu, mutta koska vinorelbiini poistuu vain vähäisessä määrin munuaisten kautta, annoksen pienentämisen ei katsota olevan aiheellista. Potilailla, joilla oli metastaaseja maksassa, vinorelbiinin keskimääräinen puhdistuma muuttui vain, kun metastaaseja oli yli 75 prosentissa maksasta. Yhdessä tutkimuksessa kuudelle syöpää sairastavalle potilaalle, jotka sairastivat kohtalaista maksan vajaatoimintaa (bilirubiini $\leq 2 \times$ normaaliarvon yläraja [ULN] ja aminotransferaasit $\leq 5 \times$ ULN), annettiin vinorelbiinia enintään 25 mg/m², ja kahdeksalle potilaalle, joilla oli vakava maksan vajaatoiminta (bilirubiini $> 2 \times$ ULN ja/tai aminotransferaasit $> 5 \times$ ULN), annettiin vinorelbiinia enintään 20 mg/m². Tässä tutkimuksessa vinorelbiinin keskimääräinen kokonaispuhdistuma näissä kahdessa potilasryhmässä oli samaa luokkaa kuin potilailla, joiden maksan toiminta on normaali. Nämä tutkimustulokset eivät kuitenkaan välttämättä päde kaikille potilaille, joiden maksan kyky poistaa vaikuttavaa ainetta elimistöstä on heikentynyt. Siksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on syytä olla erittäin varovainen, ja heidän hematologisia arvojaan on seurattava huolellisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Iäkkäät

Innovaattorin suorittama tutkimus ei-pienisoluista keuhkosyöpää (NSCLC) poteville iäkkäille potilaille (≥ 70 vuotta) osoitti, että ikä ei vaikuttanut vinorelbiinin farmakokinetiikkaan. Koska kuitenkin iäkkäät potilaat ovat heikkokuntoisempia, tulee noudattaa varovaisuutta nostettaessa vinorelbiiniansiota: ks. kohta 4.2.

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 toksinen sekä alkiota että sikiötä kohtaan. Nämä vaikutukset ilmenivät esimerkiksi kohdunsisäisen kasvun estymisenä ja luutumisen viivästyminenä. Vinorelbiinin havaittiin olevan teratogeeninen odottaville emoilte toksisilla annoksilla, mikä ilmeni esim. nikamien yhteenkasvuna ja kylkiluiden puuttumisena. Lisäksi spermatogeneesi ja eturauhasen ja rakkularauhasen erityös olivat heikentyneet, mutta rottien hedelmällisyys ei ollut heikentynyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteissä käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

- Navirel 10 mg/ml infuusiokonsentraattia 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

Avaamattomassa pakkauksessa: 3 vuotta.

Avaamisen ja laimennuksen jälkeen:

Valmiste on käytettävä välittömästi avaamisen ja laimennuksen jälkeen. Tarkoitettu käytettäväksi vain kerta-annoksena.

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2 – 8 °C:ssa ja 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän omalla vastuulla. Tavallisesti tuote ei säily yli 24 tuntia lämpötilan ollessa 2 – 8 °C, ellei lääkepakkauksen avaaminen ja laimennus ole tapahtunut valvotuissa ja hyväksytyissä aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Tyyppin I lasista valmistettu injektio pullo, jossa fluoripolymeerillä päällystetty bromobutylikumitulppa. Tulpan suojusta alumiinia.

Pakkaus koot: 1 ml tai 5 ml infuusiokonsentraattia 1 tai 10 injektio pullon pakkauksissa. Saatavilla myös monipakkaus sissa, jotka sisältävät 10 yksittäispakattua injektio pulloa. Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Vain koulutettu henkilökunta saa suorittaa vinorelbiinin esivalmistelun ja antamisen. Henkilökunnan on käytettävä asianmukaisia suojalaseja, kertakäyttökäsineitä, kasvomaskia ja kertakäyttövaatteita. Roiskeet ja vuodot on pyyhittävä pois.

Valmisteen joutumista silmiin on ehdottomasti vältettävä. Jos liuosta joutuu silmiin, silmät pitää huuhdella välittömästi runsaalla määrällä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta.

Esivalmistelun jälkeen kaikki altistuneet pinnat on puhdistettava huolellisesti ja kädet sekä kasvot pestävä.

Navirel 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, -valmisteen sisältö ja pakkaus ovat täysin yhteensopivia neutraalien lasipullojen, PVC-pussien, vinyliasetaattipussien sekä infuusiopakkaus sen ja sen PVC-letkujen kanssa.

Vinorelbiini suositellaan annettavan

- 6 – 10 minuuttia kestäväenä infuusiona sen jälkeen kun se on laimennettu 20 – 50 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektio liuosta, tai
- lyhyenä (20 – 30 minuutin kestoisena) infuusiona sen jälkeen kun se on laimennettu 125 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio liuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektio liuosta.

Laskimo on huuhdeltava aina annostelun jälkeen vähintään 250 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta.

Vinorelbiini on ehdottomasti annettava laskimonsisäisesti: on erittäin tärkeää varmistaa, että kanyyli on ennen vinorelbiinin infuusion aloittamista asetettu laskimoon oikein. Jos lääkevalmistetta pääsee laskimonsisäisen annon aikana ympäröiviin kudoksiin, voi seurauksena olla huomattavaa paikallista ärsytystä. Tällöin infuusio on lopetettava välittömästi, laskimo on huuhdeltava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella ja loppuosa annoksesta on annettava toiseen laskimoon.

Lisäksi julkaistut tiedot tukevat hyaluronidaasin ja kuivan lämmön käyttöä ekstravasaation hoidossa. Plastiikkakirurgin konsultointi on suositeltavaa nekroosin ja aitio-oireyhtymän varhaisessa vaiheessa, jatkuvan tai lisääntyvän kivun yhteydessä, taikka kun konservatiivisesta hoidosta ei ole apua.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa
Puhelin: +49 4103 8006-0
Faksi: +49 4103 8006-100

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

21416

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.02.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.08.2020