

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NAVELBINE[®] 20 mg kapseli, pehmeä

NAVELBINE[®] 30 mg kapseli, pehmeä

NAVELBINE[®] 80 mg kapseli, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Navelbine 20 mg pehmeä kapseli sisältää vinorelbiniinitartraattia 27,70 mg (vastaa 20 mg vinorelbiniä).

Navelbine 30 mg pehmeä kapseli sisältää vinorelbiniinitartraattia 41,55 mg (vastaa 30 mg vinorelbiniä).

Navelbine 80 mg pehmeä kapseli sisältää vinorelbiniinitartraattia 110,80 mg (vastaa 80 mg vinorelbiniä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: etanoli, sorbitoli (E420).

Navelbine 20 mg pehmeä kapseli

- etanoli (alkoholi) 5 mg
- sorbitoli (E420) 5,36 mg

Navelbine 30 mg pehmeä kapseli

- etanoli (alkoholi) 7,5 mg
- sorbitoli (E420) 8,11 mg

Navelbine 80 mg pehmeä kapseli

- etanoli (alkoholi) 20 mg
- sorbitoli (E420) 14,91 mg

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

20 mg kaps: Kapseli on vaaleanruskea, pehmeä liivatekapseli, jossa merkintä N20.

30 mg kaps: Kapseli on vaaleanpunainen, pehmeä liivatekapseli, jossa merkintä N30.

80 mg kaps: Kapseli on vaaleankeltainen, pehmeä liivatekapseli, jossa merkintä N80.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vinorelbini on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavien sairauksien hoitoon:

- pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon monoterapiana tai yhdistettynä muuhun kemoterapiaan
- ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon liitännäishoitona yhdistettynä platinapohjaiseen kemoterapiaan
- pitkälle edenneen rintasyövän hoitoon monoterapiana tai yhdistelmähoitona muiden lääkkeiden kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

- **Monoterapiassa:**

suositellaan seuraavaa hoito-ohjetta:

Ensimmäiset kolme annostelukertaa

Suosittelua Navelbine-annos on 60 mg/m² kerran viikossa.

Seuraavat annostelukerrat

Kolmannen antokerran jälkeen Navelbine-annos suositellaan nostettavaksi 80 mg/aan/m² kerran viikossa lukuun ottamatta niitä potilaita, joilla neutrofiilien määrä on vähentynyt kerran alle 500/mm³ tai useammin kuin kerran 500 - 1000/mm³:n välille ensimmäisen kolmen 60 mg/m² antokerran aikana.

Neutrofiilimäärä 3 ensimmäisen 60 mg/m ² /viikko antokerran aikana	Neutrofiilien määrä >1000	Neutrofiilien määrä ≥500 ja <1000 (1 tapahtuma)	Neutrofiilien määrä ≥500 ja <1000 (2 tapahtumaa)	Neutrofiilien määrä <500
Suosittelua annos neljännen antokerrasta lähtien	80	80	60	60

Annoksen sovittaminen

Jos potilaalle annetaan Navelbinea 80 mg/m² neutrofiilimäärän ollessa alle 500/mm³ tai useammin kuin kerran välillä 500-1000/mm³, valmisteen antamista tulee siirtää, kunnes tilanne on korjautunut, ja annos on vähennettävä 80 mg:sta/m² 60 mg:aan/m²/viikko seuraavalla kolmella annostelukerralla.

Neutrofiilien määrä neljännen 80 mg/m ² /viikko antokerran jälkeen	Neutrofiilien määrä >1000	Neutrofiilien määrä ≥500 ja <1000 (1 tapahtuma)	Neutrofiilien määrä ≥500 ja <1000 (2 tapahtumaa)	Neutrofiilien määrä <500
Suosittelua aloitusannos seuraavalla antokerralla	80		60	

Annos voidaan nostaa uudelleen 60 mg:sta 80 mg:aan/m²/viikko, jos

neutrofiilimäärä ei laskenut alle $500/\text{mm}^3$:iin tai useammin kuin kerran $500 - 1000/\text{mm}^3$:n välille kolmen $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ antokerran aikana aiemmin määritettyjen kolmea ensimmäistä antokertaa koskevien ohjeiden mukaisesti.

Kliinisten tutkimusten perusteella oraalisen Navelbine $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ annoksen on osoitettu vastaavan $30 \text{ mg}/\text{aa}/\text{m}^2$ annettuna i.v. ja oraalisen $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ annoksen vastaavan $25 \text{ mg}/\text{aa}/\text{m}^2$ annettuna i.v.

Tähän perustuvat yhdistelmähoito-ohjeet, joiden mukaan vaihdellaan i.v. ja oraalista antotapaa, mikä helpottaa hoitoa potilaan kannalta.

Yhdistelmähoidoissa annos ja annosaikataulu sovitetaan hoitosuunnitelman mukaisesti.

Edes potilailla, joiden kehon pinta-ala on $\geq 2 \text{ m}^2$, Navelbinen kokonaisannos ei saa milloinkaan ylittää $120 \text{ mg}/\text{aa}/\text{viikko}$ käytettäessä annosta $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ eikä $160 \text{ mg}/\text{aa}/\text{viikko}$ käytettäessä annosta $80 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Antotapa

Navelbine täytyy ehdottomasti ottaa suun kautta.

Navelbine pitää niellä veden kanssa eikä kapsелеita saa purra tai imeskellä rikki. Kapselit suositellaan otettavaksi ruoan yhteydessä.

Annostus iäkkäille

Kliinisen kokemuksen perusteella vasteissa ei ole todettu merkittäviä eroja iäkkäillä, mutta mahdollisuutta, että jotkut näistä potilaista ovat tavallista herkempiä Navelbinelle, ei voida poissulkea. Ikä ei muuta vinorelbiinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2).

Annostus lapsille

Lääkkeen turvallisuutta ja tehoa ei ole määritetty lapsipotilailla, ja siksi sen antamista lapsille ei suositella.

Annostus potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta

Navelbinea voidaan antaa tavallisella $60 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{viikko}$ annostuksella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiini $< 1,5 \times \text{ULN}$ ja ALAT ja/tai ASAT $1,5 - 2,5 \times \text{ULN}$). Kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (bilirubiini $1,5 - 3 \times \text{ULN}$, riippumatta ALAT- ja ASAT-arvoista) Navelbinea tulee antaa $50 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{viikko}$. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa Navelbinen käyttöä ei suositella, sillä tiedot ovat riittämättömät farmakokinetiikan, tehon ja turvallisuuden määrittämiseen tässä populaatiossa (ks. kohdat 4.4, 5.2).

Annostus potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Koska munuaisten kautta erittyminen on vähäistä, farmakokineettisiä perusteita Navelbine-annoksen pienentämiselle vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole (ks. kohdat 4.4, 5.2).

Erytyisiä ohjeita tulee noudattaa Navelbinen antamisen yhteydessä (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vinorelbiinille tai muille vinka-alkaloideille tai apuaineille
- Imeytymiseen merkittävästi vaikuttava sairaus
- Aikaisempi merkittävä mahalaukun tai ohutsuolen kirurginen resektio
- Neutrofiilien määrä $< 1500/\text{mm}^3$ tai nykyinen tai äskettäinen (kahden viikon sisällä) vaikea infektio
- Verihiutaleiden määrä $< 100000/\text{mm}^3$
- Imetys (ks. kohta 4.6)
- Pitkäaikaista happihoitoa tarvitsevat potilaat
- Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Navelbinea määrävän lääkärin tulisi olla perehtynyt kemoterapiaan ja hänellä tulisi olla mahdollisuus seurata sytotoksisten lääkkeiden vaikutuksia.

Jos potilas vahingossa puree tai imeskelee kapselin rikki, kapselin sisältämä neste on ärsyttävää. Suu on huuhdeltava vedellä tai mieluummin tavallisella keittosuolaliuoksella.

Jos Navelbine-kapseli on katkennut tai muuten rikkoutunut, sen sisältämä neste on ärsyttävää ja voi sen tähden aiheuttaa vauriota joutuessaan iholle, limakalvoille tai silmiin. Rikkoutunutta kapselia ei saa niellä ja se pitää palauttaa takaisin apteekkiin tai lääkärille asianmukaisesti hävitettäväksi. Jos mitä tahansa kosketusta kapselin kanssa tapahtuu, alue on välittömästi pestävä perusteellisesti vedellä tai mieluummin tavallisella keittosuolaliuoksella.

Jos oksentelua esiintyy muutaman tunnin sisällä lääkkeen ottamisesta, samaa annosta ei saa milloinkaan ottaa toistamiseen. Tukihoitotoimenpiteillä, kuten 5HT3-antagonisteilla (esim. ondansetroni, granisetroni), voidaan vähentää tämän vaikutuksen ilmenemistä (ks. kohta 4.5).

Navelbine pehmeän kapselin käytön yhteydessä esiintyy enemmän pahoinvointia ja oksentelua kuin i.v. annon yhteydessä. Pahoinvointilääkkeitä suositellaan estohoidoksi.

Koska valmisteet sisältävät sorbitolia, potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä ottaa kapseleita.

Tämä lääkevalmiste sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholia), alle 100 mg per annos.

Hoidon aikana veriarvoja tulee seurata tarkasti (hemoglobiiniarvon määrittäminen sekä leukosyyttien, neutrofiilien ja verihiutaleiden määrien määrittäminen jokaisena antopäivänä).

Annostus tulee määrittää potilaan hematologisen tilan perusteella.

- Jos neutrofiilien määrä on alle $1500/\text{mm}^3$ ja/tai verihiutaleiden määrä on alle $100\,000/\text{mm}^3$, hoitoa pitää siirtää siihen saakka, kunnes potilaan tila on normalisoitunut.
- Annoksen nostaminen $60:\text{stä } 80\text{ mg:aan}/\text{m}^2$ viikossa kolmannen antokerran jälkeen, ks. kohta 4.2.
- Jos neutrofiilimäärä on alle $500/\text{mm}^3$ tai useammin kuin kerran $500\text{--}1000/\text{mm}^3$ käytettäessä Navelbinea $80\text{ mg}/\text{m}^2$, valmisteiden antamista ei pidä vain siirtää vaan annosta on myös vähennettävä $60\text{ mg:aan}/\text{m}^2$ viikossa. On mahdollista nostaa annos uudelleen $60\text{ mg:sta } 80\text{ mg:aan}/\text{m}^2$ viikossa, ks. kohta 4.2.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoito aloitettiin annoksella $80\text{ mg}/\text{m}^2$, erittäin vaikeita neutropeniakomplikaatioita ilmeni muutamilla potilailla, joihin kuului myös niitä, joilla oli huono yleiskunto. Tämän vuoksi aloitusannokseksi suositellaan $60\text{ mg}/\text{m}^2$, joka nostetaan $80\text{ mg:aan}/\text{m}^2$, jos potilas sietää kyseistä annosta, kuten kappaleessa 4.2. on kuvattu.

Jos potilaalla on infektiota viittaavia merkkejä tai oireita, tilanne pitää tutkia välittömästi.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Navelbinea potilaille, joilla on ollut iskeeminen sydänsairaus (ks. kohta 4.8) tai huono yleiskunto.

Navelbinea ei saa antaa samanaikaisesti sädehoidon kanssa, jos maksa kuuluu sädetettävään alueeseen.

Tämän valmisteiden käyttö on kontraindisoitu erityisesti keltakuumerokotteen kanssa, eikä sen antamista muiden elävien heikennettyjen rokotteiden kanssa suositella. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Navelbinea samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien tai indusojien kanssa (ks. kohta 4.5),

eikä sitä suositella käytettäväksi fenytoiinin (tai muiden sytotoksisten aineiden) tai itrakonatsolin (tai muiden vinka-alkaloidien) kanssa samanaikaisesti.

Suun kautta annettavaa Navelbinea on tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla seuraavilla annostuksilla:
- 60 mg/m² potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiini <1,5 x ULN ja ALAT ja/tai ASAT 1,5–2,5 x ULN).

- 50 mg/m² potilailla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (bilirubiini 1,5–3 x ULN, riippumatta ALAT- ja ASAT-arvoista).

Näillä potilailla ja annostuksilla vinorelbiinin turvallisuus ja farmakokinetiikka eivät muuttuneet. Suun kautta annettavaa Navelbinea ei ole tutkittu potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta, minkä vuoksi sen käyttöä ei suositella näillä potilailla (ks. kohdat 4.2, 5.2).

Koska erittyminen munuaisten kautta on vähäistä, ei farmakokineettisiä perusteita Navelbine-annostuksen vähentämiseen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ole (ks. kohdat 4.2, 5.2).

Tämä lääkevalmiste (Navelbine 20 mg, 30 mg, 80 mg) sisältää 5,36 mg, 8,11 mg ja 14,91 mg sorbitolia per kapseli.

Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

Tämä lääkevalmiste (Navelbine 20 mg, 30 mg, 80 mg) sisältää 5 mg, 7,5 mg ja 20 mg alkoholia (etanolia) per kapseli.

Alkoholimäärä yhdessä kapselissa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 1 ml:aa olutta tai 1 ml:aa viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset, jotka ovat yhteisiä kaikille sytostaateille:

Koska tuumorien yhteydessä tromboosiriski on suurentunut, antikoagulanttihoito on tavallista. Suuret yksilölliset erot hyytymisessä taudin aikana ja oraalisten antikoagulanttien ja syöpälääkkeiden yhteisvaikutusten mahdollisuus edellyttävät, että INR-arvoja tulee tarkkailla tavallista useammin, jos oraalista antikoagulanttihoitoa annetaan.

- Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:

Keltakuumerokotus: yleistyneen fataalin rokotetaudin vaara.

- Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Elävät heikennetyt rokotteet (paitsi keltakuumerokote, jonka samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen): yleistyneen, mahdollisesti kuolemaan johtavan rokotetaudin vaara. Riski on suurentunut potilailla, joiden immuunipuolustus on jo heikentynyt perussairauden takia. Suositellaan käytettäväksi inaktiivirokotetta, jos sellainen on saatavana (poliomyeliitti).

Fenytoiini: kouristusten paheneminen johtuen siitä, että sytostaatti vähentää fenytoiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta; riski, että fenytoiini aiheuttaa sytostaatin maksametabolian kiihtymistä ja tehon heikkenemistä.

- Samanaikaisessa käytössä huomioitava:

Siklosporiini, takrolimuusi: voimistunut immunosuppressio ja lymfoproliferaation vaara.

Vinka-alkaloideille ominaiset yhteisvaikutukset:

- Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Itrakonatsoli: vinka-alkaloidien neurotoksisuuden lisääntyminen vähentyneen maksametabolian vuoksi.

- Samanaikaisessa käytössä huomioitava:

Mitomysiini C: keuhkoputkien supistumisen ja hengenahdistuksen vaara on suurentunut, harvoin on havaittu interstitiellää keuhkokuumetta.

Koska vinka-alkaloidien tiedetään olevan P-glykoproteiinien substraatteja, ja koska erityisiä tutkimuksia ei ole tehty, tulee noudattaa varovaisuutta jos Navelbinea annetaan samanaikaisesti kyseiseen kalvotransportteriin voimakkaasti vaikuttavien aineiden kanssa.

Vinorelbiinille ominaiset yhteisvaikutukset:

Navelbinen ja muiden luuydintoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö todennäköisesti pahentaa myelosuppressiosta johtuvia haittavaikutuksia. Navelbinen ja sisplatiinin käyttöön useiden hoitosyklien ajan ei liity farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Käytettäessä Navelbinea ja sisplatiinia yhdistelmänä granulosityopeniaa esiintyi kuitenkin enemmän kuin käytettäessä Navelbinea yksinään.

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu käytettäessä Navelbinea yhdistelmänä monen muun kemoterapia-aineeseen (paklitakseli, doketakseli, kapesitabiini, oraalinen syklofosfamidi) kanssa.

Koska CYP 3A4 vastaa pääasiassa vinorelbiinin metaboliasta, yhdistelmäkäyttö tätä isoentsyymiä voimakkaasti estävien lääkeaineiden (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli) kanssa voi lisätä vinorelbiinin pitoisuuksia veressä, ja yhdistelmäkäyttö tätä isoentsyymiä voimakkaasti indusoivien lääkeaineiden (esim. rifampisiini, fenytoiini) kanssa voi pienentää vinorelbiinin pitoisuuksia veressä.

Pahoinvointilääkkeet, kuten 5-HT₃-antagonistit (esim. ondansetroni, granisetroni) eivät muuta Navelbine-kapseleiden farmakokinetiikkaa (ks. kohta 4.4).

Asteen 3/4 neutropeniariskin suurenemisesta on viitteitä yhden kliinisen vaiheen I tutkimuksen perusteella, jossa käytettiin laskimoon annettavaa vinorelbiiniä ja lapatinibia. Kyseisessä tutkimuksessa laskimoon annettavan vinorelbiinin suositusannos 3 viikon välein annettavan hoidon päivänä 1 ja päivänä 8 oli 22,5 mg/m² ja lapatinibin vuorokausiannos oli 1 000 mg. Tämantyyppisen yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Ruoka ei vaikuta vinorelbiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vinorelbiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu alkiotoksisuutta ja teratogeenisuutta (ks. Kohta 5.3). Eläinkokeiden tulosten ja lääkeaineen farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella lääkeaineen käyttöön saattaa liittyä alkio- ja sikiöpämuodostumien riski.

Navelbine-valmistetta ei siis saa käyttää raskauden aikana, elleivät hoidon odotettavissa olevat edut ole selkeästi mahdollisia haittoja suuremmat. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hänelle on kerrottava alkioon/sikiöön kohdistuvista riskeistä ja hänen tilaansa tulee seurata huolellisesti. Perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuutta tulee harkita.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kolme kuukautta hoidon jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö vinorelbiini äidinmaitoon. Eläintutkimuksissa ei ole selvitetty vinorelbiinin erittymistä maitoon. Imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois, minkä takia imetys täytyy lopettaa ennen Navelbine-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Navelbinella hoidettujen miesten ei tule siittää lasta hoidon aikana eikä vähintään kolmeen kuukauteen hoidon loputtua (ks. kohta 4.3). Ennen hoitoa tulisi selvittää siemennesteen varastoimisen mahdollisuus, koska vinorelbiinihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, mutta farmakodynaamisen profiilin perusteella vinorelbiini ei vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Vinorelbiinilla hoidettujen potilaiden tulee kuitenkin olla varovaisia tiettyjen lääkkeen haittavaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten raportoitu kokonaisesiintymistiheys määritettiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 316 potilasta (132 ei-pienisoluista keuhkosyöpää ja 184 rintasyöpää sairastavaa potilasta). Potilaat saivat Navelbinea hoitosuosituksen mukaan (kolme ensimmäistä antokertaa 60 mg/m²/viikko ja sen jälkeen 80 mg/m²/viikko).

Haittavaikutukset on esitetty alla elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan.

Markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista ja kliinisistä tutkimuksista poolattuja uusia haittavaikutuksia on lisätty MedDRA-luokituksen mukaisesti esiintymistiheydenä ”tuntematon”.

Haitat kuvattiin käyttäen NCI:n toksisuuden asteikkoa.

Hyvin yleinen	≥1/10
Yleinen	≥1/100, <1/10
Melko harvinainen	≥1/1000, <1/100
Harvinainen	≥1/10000, <1/1000
Hyvin harvinainen	<1/10000
Tuntematon	Markkinoilletulon jälkeiset haitat

Navelbine pehmeillä kapseleilla raportoidut haittavaikutukset:

Markkinoilletuloa edeltävät kokemukset:

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat luuytimen toiminnanhäiriöt, oireina neutropenia, anemia ja trombositopenia, mahasuolikanavan toksisuus, oireina pahoinvointi, oksentelu, ripuli, suutulehdus ja ummetus. Myös väsymystä ja kuumetta ilmoitettiin usein.

Markkinoilletulon jälkeiset kokemukset:

Navelbine pehmeitä kapseleita käytetään yksinään tai yhdessä muiden kemoterapia-aineiden, kuten sisplatiinin ja kapesitabiinin kanssa.

Markkinoilletulon jälkeisten kokemusten perusteella yleisimpiä elinryhmien haittoja ovat: ”Veren ja imukudoksen haitat”, ”Ruoansulatuselimistön haitat” ja ”Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat”. Nämä tiedot ovat yhdenmukaisia ennen markkinoilletuloa saatujen kokemusten kanssa.

Infektiot

Hyvin yleinen: Bakteeri-, virus- tai sieni-infektiot ilman neutropeniaa eri elimissä G1-4:12,7 %; G3-4:4,4 %

Yleinen: Bakteeri-, virus- tai sieni-infektiot, jotka ovat seurausta luuydindepressiosta ja/tai immuunijärjestelmän heikentymisestä (neutropeeniset infektiot), ovat yleensä oikealla hoidolla palautuvia. Neutropeeninen infektio G3-4 : 3,5 %.

Esiintymistiheys tunte maton: Neutropeeninen sepsis. Komplisoitunut, joissakin tapauksissa kuolemaan johtanut sepsis.

Vaikea sepsis, johon joskus liittyy muu elinvaurio.
Septikemia.

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: Luuydindepressio, joka useimmiten johtaa neutropeniaan G1-4 : 71,5 %; G3 :21,8 %; G4 : 25,9 %, on palautuva ja annosta rajoittava toksisuus.

Leukopenia: G1-4:70,6 %, G3:24,7 %, G4: 6 %.

Anemia G1-4: 67,4 %; G3-4: 3,8 %.

Trombosytopenia G1-2: 10,8 %.

Yleinen: G4 neutropeniaa yhdessä yli 38 °C:een kuumeisen neutropenian kanssa: 2,8 % :lla potilaista.

Tunte maton: Trombosytopenia G3–4.

Pansytopenia.

Umpieritys

Tunte maton: Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen: Anoreksia G1-4: 38,6 %; G3-4: 4,1 %.

Tunte maton: Vaikea hyponatremia

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: Unettomuus G1-2: 2,8 %

Hermosto

Hyvin yleinen: Neurosensoriset häiriöt G1-2 : 11,1 % rajoittuivat yleensä jännerefleksien puuttumiseen ja olivat harvoin vaikeita.

Yleinen: Neuromotorisia häiriöitä G1-4: 9,2 %; G3-4: 1,3 %.

Päänsärky: G1-4: 4,1 %, G3-4: 0,6 %.

Huimaus: G1-4: 6 %; G3-4: 0,6 %.

Makuaistin häiriöt: G1-2: 3,8 %.

Melko harvinainen: Ataksia G3: 0,3 %.

Silmät

Yleinen: Näön heikkeneminen G1-2: 1,3 %

Sydän

Melko harvinainen: Sydämen vajaatoiminta ja sydämen rytmihäiriöt

Tunte maton: Sydäninfarkti potilailla, joilla on ennestään sydänsairauksia tai niiden vaaratekijöitä.

Verisuonisto

Yleinen: Verenpainetauti G1-4: 2,5 %; G3-4: 0,3 %; hypotensio G1-4: 2,2 %; G3-4: 0,6 %

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: Hengenahdistus G1-4: 2,8 %; G3-4: 0,3 %. Yskä: G1-2: 2,8 %

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Pahoinvointi G1-4: 74,7 %; G3-4: 7,3 %; oksentelu G1-4: 54,7 %; G3-4: 6,3 %; tukihoito (kuten setronien anto suun kautta) voivat vähentää pahoinvointia ja oksentelua.

Ripuli G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7 %;

Suutulehdus G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9 %.

Mahakipu: G1-4: 14,2 %

Ummetus G1-4: 19 %; G3-4: 0,9 %

Ulostuslääkkeiden antaminen saattaa olla hyödyksi potilaille, joilla on aikaisemmin ollut ummetusta ja/tai jotka ovat hoidon yhteydessä saaneet morfiinia tai morfiinin kaltaisia lääkkeitä.

Mahavaivat: G1-4: 11,7 %

Yleinen: Ruokatorven tulehdus G1-3: 3,8 %; G3: 0,3 %

Nielemisvaikeus: G1-2: 2,3 %

Melko harvinainen: Paralyyttinen ileus G3-4: 0,9 % (poikkeuksellisesti fataali). Hoitoa voi mahdollisesti jatkaa kun suoliston toiminta on palautunut normaaliksi.

Tuntematon: Mahasuolikanavan verenvuoto

Maksa ja sappi

Yleinen: Maksan häiriöt G1-2: 1,3 %

Tuntematon: Ohimenevä maksan toimintakoearvojen suureneminen.

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleinen: Alopesiaa voi esiintyä, ja se on yleensä lievää G1-2: 29,4 %.

Yleinen: Ihoreaktiot G1-2: 5,7 %.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: Nivelkipu mukaan lukien leukaluun kipu, lihaskipu G1-4: 7 %, G3-4: 0,3 %.

Munuaiset ja virtsatiet

Yleinen: Kipu virtsatessa G1-2: 1,6 %

Muut sukuelinten ja virtsateiden oireet G1-2: 1,9 %

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: väsymys/huonovointisuus G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5 % ;

Kuume G1-4: 13,0 %, G3-4: 12,1 %.

Yleinen: Kipu, myös tuumorialueella G1-4: 3,8 %, G3-4: 0,6 %. Vilunväristykset G1-2: 3,8 %.

Tutkimukset

Hyvin yleinen: Painonlasku G1-4: 25 %, G3-4: 0,3 %.

Yleinen: Painonnousu G1-2: 1,3 %.

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu, kun Navelbinea on annosteltu laskimonsisäisesti: systeemiset allergiset reaktiot, vaikeat parestesiat, alaraajojen heikkous, sydämen rytmihäiriöt, punastuminen, raajojen kylmyys, pyörtyminen, angina pectoris, bronkospasmi, interstitiaalinen keuhkosairaus, pankreatiitti, palmoplantaarinen erytrodysestesioireyhtymä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Navelbine-kapseleiden yliannostus voi aiheuttaa luuytimen hypoplasiaa, johon joskus liittyy infektio, kuumetta ja paralyttinen ileus ja maksan toiminnan häiriöitä.

Kiireellinen hoito

Lääkärin tarpeelliseksi katsomaa yleistä tukihoitoa pitää antaa verensiirron, kasvutekijähoidon ja laajakirjoisen antibiootihoidon ohella. Maksan toiminnan tarkkaa seuranta suositellaan.

Antidootti

Navelbinelle ei ole tunnettua antidoottia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Navelbine on vinka-alkaloidien ryhmään kuuluva antineoplastinen lääke, mutta poiketen muista vinka-alkaloideista vinorelbiinin katarantiiniosaa on rakenteellisesti muutettu. Molekyyllitasolla vinorelbiini vaikuttaa tubuliinin dynaamiseen tasapainoon solujen mikrotubuluksissa. Se estää tubuliinin polymerisaatiota ja sitoutuu ensisijaisesti mitoottisiin mikrotubuluksiin ja vaikuttaa aksonomikrotubuluksiin vain suurina pitoisuuksina. Vinorelbiinin tubuliinia spiralisoi vaikutus on vähäisempi kuin vinkristiinillä. Navelbine estää mitoosin G2-M-vaiheessa ja aiheuttaa solukuoleman interfaasivaiheessa tai seuraavassa mitoosissa.

Navelbinen turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole täysin osoitettu. Laskimoon annetulla vinorelbiinilla ei havaittu kliinistä tehoa kahdessa ilman vertailuryhmää tehdyssä faasi II:n tutkimuksessa 33 ja 46 lapsipotilaalla, joilla oli uusiutunut kiinteä tuumori, mm. raskomyosarkooma, muu pehmytkudossarkooma, Ewingin sarkooma, liposarkooma, synoviaalinen sarkooma, fibrosarkooma, keskuhermoston syöpä, osteosarkooma tai neuroblastooma. Käytetyt annokset olivat 30-33,75 mg/m² 1. ja 8. päivänä joka kolmas viikko tai kerran viikossa kuuden viikon ajan joka kahdeksas viikko. Toksisuus oli samanlainen kuin aikuisilla (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokineetiikka

Vinorelbiinin farmakokineettiset muuttujat on arvioitu verestä.

Imeytyminen

Suun kautta annon jälkeen vinorelbiini imeytyy nopeasti ja T_{max} saavutetaan 1,5 – 3 tunnissa ja huippupitoisuus veressä (C_{max}) on noin 130 ng/ml annoksen 80 mg/m² jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 40 % eikä samanaikainen ruokailu vaikuta vinorelbiinialtistukseen.

Suun kautta käytettynä vinorelbiinin annoksilla 60 ja 80 mg/m² saadaan samansuuruiset pitoisuudet veressä kuin i.v.-annoksilla 25 ja 30 mg/m².

Vinorelbiinialtistus veressä suurenee suhteessa annokseen aina annokseen 100 mg/m² saakka. Yksilöiden välinen vaihtelu altistuksessa on samanlainen i.v. annon ja suun kautta annon jälkeen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus (V_d) vakaassa tilassa on suuri, keskimäärin 21,2 l/kg⁻¹ (vaihteluväli: 7,5-39,7 l/kg⁻¹), mikä viittaa laajaan kudoksiin jakautumiseen.

Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (13,5 %). Vinorelbiini sitoutuu vahvasti verisoluihin, erityisesti verihiutaleisiin (78 %).

Vinorelbiini kertyy merkittävästi keuhkoihin; keuhkobiopsiat osoittivat jopa yli 300 kertaa suuremman pitoisuuden seerumiin nähden. Vinorelbiini ei kulkeudu keskushermostoon.

Metabolia

Sytokromi P450 -järjestelmän isoentsyymi CYP 3A4 tuottaa kaikki vinorelbiinin metaboliitit, paitsi 4-O-deasetyyli-vinorelbiinin, joka todennäköisesti muodostuu karboksyyliesteriäsin avulla. 4-O-deasetyyli-vinorelbiini on ainoa aktiivinen metaboliitti ja tärkein veressä näkyvä metaboliitti.

Sulfaatti- tai glukuronidikonjugaatteja ei ole havaittu.

Eliminaatio

Vinorelbiinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 40 tuntia. Veren puhdistuma on suuri, lähes maksan verenvirtauksen verran, 0,72 l/h/kg (vaihteluväli: 0,32-1,26 l/h/kg).

Erittyminen virtsaan on vähäistä (< 5 % annetusta annoksesta) ja erittyminen tapahtuu lähinnä muuttumattomana vinorelbiinina. Sappeen erittyminen on pääasiainen metaboliareitti sekä muuttumattomalla vinorelbiinilla, joka on tärkein erittyvä yhdiste, sekä sen metaboliiteilla.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta:

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta vinorelbiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Annoksen pienentämistä munuaisten vajaatoiminnassa ei tarvita, koska eliminaatio munuaisten kautta on vähäistä. Suun kautta annetun vinorelbiinin farmakokinetiikka ei muuttunut lievässä maksan toimintahäiriössä (bilirubiini <1,5 x ULN ja ASAT ja/tai ALAT 1,5-2,5 x ULN) annoksella 60 mg/m² eikä kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (bilirubiini 1,5-3 x ULN, riippumatta ASAT- ja ALAT-arvoista) annoksella 50 mg/m². Potilaista, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö, ei ole tietoa, mistä syystä Navelbine käyttö näillä potilailla ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.2, 4.4).

Ikäkkäät potilaat

Ikäkkäillä ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (≥70 v.) tehty tutkimus osoitti, että iällä ei ole vaikutusta vinorelbiinin farmakokinetiikkaan. Koska ikäkkäät potilaat ovat hauraita, varovaisuutta tulisi kuitenkin noudattaa suurennettaessa Navelbine-kapseleiden annosta (ks. kohta 4.2).

Farmakokinetiikan/farmakodynamiikan suhde

Veripitoisuuksien ja leukosyyttien tai PMN-solujen vähenemisen välillä on osoitettu olevan selvä suhde.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mahdollinen mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Navelbinen yhteisvaikutus sukularihmaston kanssa mitotoosin aikana voi aiheuttaa kromosomien virheellisen jakautumisen. Eläinkokeissa Navelbine aiheutti i.v. annostelussa aneuploidiaa ja polyploidiaa. Tämän vuoksi pidetään todennäköisenä, että Navelbine voi aiheuttaa myös mutageenisia vaikutuksia ihmisellä (aneuploidiavaikutus).

Karsinogeeniset tutkimukset, joissa lääkkeen toksisten vaikutusten välttämiseksi Navelbinea annettiin intravenoosisesti vain kerran joka toinen viikko, olivat negatiivisia.

Lisääntymistoksisuus

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa Navelbine oli sekä alkio- ja sikiötoksinen että teratogeeninen. Annos, jolla ei havaittu haittavaikutuksia rotalla oli 0,26 mg/kg joka 3. päivä. Rotalla tehdyssä peri/postnataalitutkimuksessa i.v. annostelussa annoksilla 1,0 mg/kg joka 3. päivä havaittiin jälkeläisillä hidastunutta painon nousua aina 7. elinviikkoon saakka.

Turvallisuus

Tutkimuksessa suurimman siedetyn vinorelbiiniannoksen, 0,75 mg/kg, ei havaittu aiheuttavan koirille hemodynaamisia vaikutuksia; vain vähäisiä, ei merkittäviä repolarisaatiohäiriöitä havaittiin kuten muillakin tutkituilla vinka-alkaloideilla.

Sydän- ja verisuonijärjestelmään kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu apinoilla tehdyssä 39 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa vinorelbiinia annettiin 2 mg/kg toistuvasti.

Akuutti tutkimus

Eläinkokeissa yliannoksen oireina esiintyi karvan lähtöä, epätavallista käyttäytymistä (uupumusta, uneliaisuutta), keuhkokudoksen leesioita, painon menetystä ja vaihtelevan asteista luuytimen hypoplasiaa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältämä liuos:

- Vedetön etanoli
- Puhdistettu vesi
- Glyseroli
- Makrogoli 400.

Kapselin kuori:

- Liivate
- Glyseroli 85 %
- Anidrisorb 85/70 (sisältää sorbitolia (E420), 1,4-sorbitaania, mannitolia (E421), polyoleja)
- Titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172) (*vahvuudesta riippuen*), keltainen rautaoksidi (E172) (*vahvuudesta riippuen*)
- Keskipitkäketjuiset triglyseridit
- PHOSPHAL 53 MCT (sisältää fosfatidyylikoliinia, glyseridejä).

Syötäväksi kelpaava painomusteväri:

- Karmiinihappo (E120)
- Natriumhydroksidi
- Alumiinikloridiheksahydraatti

- Hypromelloosi
- Propyleeniglykoli (E1520).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Kesto aika lääkkeen myyntipakkauksessa on 36 kuukautta Navelbine 20 mg ja 30 mg pehmeillä kapseleilla.

Kesto aika lääkkeen myyntipakkauksessa on 2 vuotta Navelbine 80 mg pehmeillä kapseleilla.

6.4 Säilytys

Kapselit on säilytettävä jääkaapissa (2 °C - 8 °C) avaamattomassa, alkuperäisessä pakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Läpipainopakkaus (PVC/PVDC/alumiini), ”peel-push”-foliopakkaus.

Läpipainopakkaus sisältää yhden Navelbine 20 mg:n kapselin tai

Läpipainopakkaus sisältää yhden Navelbine 30 mg:n kapselin tai

Läpipainopakkaus sisältää yhden Navelbine 80 mg:n kapselin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Turvallisuussyistä käyttämätön kapseli täytyy palauttaa sairaalaan tai apteekkiin sytostaattien asianmukaista hävittämistä varten.

Noudatettavat varotoimet, ks. kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Läpipainopakkauksen avaamisohje:

1. Leikkaa saksilla läpipainopakkaukseen merkittyä mustaa viivaa pitkin.
2. Poista pehmeä muovikelmu.
3. Paina kapseli alumiinifolion läpi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pierre Fabre Pharma Norden AB
Karlavägen 108
115 26 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20 mg: 15882

30 mg: 15883

80 mg: 15885

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.02.2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.03.2022