

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Navelbine 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

13,85 mg/ml vinorelbiiniditartraattia vastaten 10 mg/ml vinorelbiinia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.
Navelbine on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vinorelbiini on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavien sairauksien hoitoon:

- pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon monoterapiana tai yhdistettynä muihin kemoterapiaan
- ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon liittämissä hoitona yhdistettynä platinapohjaiseen kemoterapiaan
- pitkälle edenneen rintasyövän hoitoon monoterapiana tai yhdistelmähoitona muiden lääkkeiden kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annetaan vain laskimoon asianmukaisen laimennuksen jälkeen.
Navelbinen intratekaalinen anto voi olla fataali.
Käyttö- ja käsittelyohjeet: ks. kohta 6.6.

Navelbine on suositeltavaa antaa 6–10 minuuttia kestävässä infuusiona sen jälkeen, kun se on liuotettu 20–50 millilitraan injektioihin käytettävää 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta tai 5-prosentista glukoosiliuosta.

Lääkkeen antamisen jälkeen on aina annettava vähintään 250 ml isotonista infuusioliuosta laskimon huuhtelemiseksi.

Aikuiset:

Pitkälle edennyt rintasyöpä ja ei-pienisoluisen keuhkosityöpä:

- Monoterapiassa tavallinen annos on 25–30 mg/m² kerran viikossa.
- Yhdistelmähoitossa ylläpidetään yleensä tavallista annosta (25–30 mg/m²) samalla, kun antamistiheyttä vähennetään siten, että lääkettä annetaan joka kolmannen viikon 1. ja 5. päivänä tai joka kolmannen viikon 1. ja 8. päivänä.

Lääkkeen antaminen iäkkäille

Lääkkeen kliinisessä käytössä ei ole todettu merkittäviä eroja iäkkäillä potilailla mitä tulee vasteeseen, vaikkakaan joidenkin iäkkäiden potilaiden tavallista suurempaa herkkyyttä ei voida sulkea pois. Ikä ei muuta vinorelbiinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2).

Lääkkeen antaminen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta ei muuta vinorelbiinin farmakokinetiikkaa. Kuitenkin suositellaan varoimenpiteenä, että vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille käytettäisiin pienempää annosta 20 mg/m² ja hematologisia muuttujia seurattaisiin tarkoin (ks. kohdat 4.4. ja 5.2).

Lääkkeen antaminen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Koska lääkettä erittyy munuaisten kautta vain vähän, farmakokineettiseltä kannalta katsoen ei ole syytä pienentää Navelbine-annosta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Lääkkeen antaminen lapsille

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

4.3 Vasta-aiheet

- Tunnettu yliherkkyys vinorelbiinille tai muille vinka-alkaloideille tai jollekin muulle ainesosalle
- Neutrofiliarvo < 1500/mm³ tai vakava samanaikainen tai äskettäinen (2 viikon sisällä) infektio
- Trombosyyttiarvo < 100000/mm³
- Yhdessä keltakuumerokotteen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Imetys (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Navelbine on annettava kemoterapiaan perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Koska hematopoieettisen järjestelmän estyminen on suurin Navelbine -valmisteen käyttöön liittyvä riski, potilaan veriarvoja tulee seurata huolellisesti hoidon aikana (hemoglobiiniarvon sekä leukosyytti-, neutrofiili- ja trombosyyttiarvojen määrittäminen uutena antopäivänä).

Neutropenia on tärkein annosta rajoittava haittavaikutus. Tämä vaikutus ei ole kertyvä, ja sen nadiiri ilmenee 7–14 päivää lääkkeen antamisen jälkeen. Vaikutus korjaantuu nopeasti, 5–7 päivässä. Jos neutrofiliarvo on alle 1500/mm³ ja/tai trombosyyttiarvo alle 100 000/mm³, hoitoa on lykättävä, kunnes arvot korjaantuvat.

Jos potilaalla on infektioon viittaavia oireita tai merkkejä, hänet on tutkittava välittömästi.

Varotoimet

Iskeemistä sydänsairautta sairastaville on lääkettä annettava erityisen varovasti (ks. kohta 4.8).

Navelbine-valmisteen farmakokinetiikkaa ei muuteta potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Annosmuutokset erityisissä potilasryhmissä, ks. kohta 4.2.

Koska lääkettä erittyy munuaisten kautta vain vähän, farmakokineettiseltä kannalta katsoen ei ole syytä pienentää Navelbine-annosta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Ks. kohta 4.2.

Navelbine-valmistetta ei pidä antaa potilaalle, joka saa samanaikaisesti sädehoitoa, jos hoitokenttä käsittää maksan alueen.

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

On oltava varovainen, jos Navelbinea annetaan yhdessä voimakkaiden estäjien tai CYP 3A4-induktoreiden kanssa (ks. kohta 4.5 – Vinorelbiniin ominaiset yhteisvaikutukset), eikä sen käyttöä yhdessä fenytoiiniin (kuten kaikki solunsalpaajat) ja itrakonatsolin (kuten kaikki vinka-alkaloidit) kanssa suositella.

Valmisteen joutumista silmiin on ehdottomasti vältettävä: on olemassa vaikean ärsytyksen tai jopa sarveiskalvon haavautumisen riski, jos lääkettä suihkutetaan paineella silmiin. Liuoksen jouduttua silmiin niitä on huuhdeltava välittömästi injektioihin käytettävällä 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella.

Keuhkotoksisuutta, mukaan lukien vaikeaa akuuttia bronkospasmia, interstitiaalista pneumoniittia ja akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää (ARDS), on raportoitu Navelbine-valmisteen laskimoon annettavan lääkemuodon käytön yhteydessä. Keskimääräinen aika ARDS:n ilmaantumiseen vinorelbiniin antamisen jälkeen oli yksi viikko (vaihteluväli 3–8 päivää).

Infuusio on keskeytettävä välittömästi potilailla, joille kehittyy selittämätön dyspnea tai joilla on merkkejä keuhkotoksisuudesta.

Interstitiaalista keuhkosairautta on ilmoitettu yleisemmin japanilaisilla. Tämän populaation hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kaikille solunsalpaajille yhteiset yhteisvaikutukset:

Koska tuumorisairauksissa tromboosiriski kasvaa, antikoagulanttihoito on yleistä. Koska eri ihmisten veren koaguloituvuudessa on suuria eroja ja koska suun kautta otettavilla verenhennuslääkkeillä ja syöpälääkkeillä on mahdollisia yhteisvaikutuksia, INR-seurantaa on tehtävä useammin, jos päätetään hoitaa potilasta suun kautta otettavilla verenhennuslääkkeillä.

- Samanaikainen käyttö vasta-aiheista:

Keltakuumerokote: fataalin laajalle levinneen rokotteiden aiheuttaman sairauden riski (ks. kohta 4.3).

- Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Elävät heikennetyt rokotteet (keltakuumerokote, ks. kohta samanaikainen käyttö vasta-aiheista): laajalle levinneen rokotteiden aiheuttaman sairauden riski, mahdollisesti fataali. Tämä riski suurenee potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt heidän perussairautensa takia. On suositeltavaa käyttää inaktiivirokotetta, jos sellainen on olemassa (poliomyeliitti) (ks. kohta 4.4).

Fenytoiini: Kouristusten pahenemisriski, mikä johtuu fenytoiiniin heikentyneestä imeytymisestä ruoansulatuskanavasta; riski fenytoiiniin aiheuttamasta sytostaatin maksametabolian kiihtymisestä ja tehon heikkenemisestä.

- Samanaikainen käyttö harkiten:

Siklosporiini, takrolimuusi: liiallinen immunosuppressio ja lymfoproliferaation riski.

Vinka-alkoideille ominaiset yhteisvaikutukset:

- Samanaikainen käyttö harkiten:

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

Navelbine on P-glykoproteiinin substraatti. Kliinistä relevanssia ei tunneta, mutta tulee noudattaa varovaisuutta, kun Navelbinea annetaan samanaikaisesti kyseisen kalvotransporterin estäjän tai indusoijan kanssa.

Vinorelbiinille ominaiset yhteisvaikutukset:

- Navelbine-valmisteen antaminen samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan luuytimen toksisuutta, pahentaa todennäköisesti myelosuppressiivisia haittavaikutuksia.
- Koska CYP 3A4 on pääasiassa mukana Navelbine -valmisteen metaboliassa, yhdistelmäkäyttö tämän isoentsyymien voimakkaiden estäjien kanssa (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, HIV-proteaasineestäjät, klaritromysiini, telitromysiini) voi suurentaa vinorelbiinin pitoisuutta veressä ja yhdistelmäkäyttö tämän isoentsyymien voimakkaiden induktoreiden kanssa (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsopiini, barbituraatit, mäkikuisma) voi pienentää vinorelbiinin pitoisuutta veressä.
- Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole, kun Navelbine -valmistetta käytetään yhdessä sisplatiinin kanssa usean hoitajakson aikana. Granulosytopeniaa esiintyy kuitenkin useammin silloin, kun Navelbine -valmistetta käytetään samanaikaisesti sisplatiinin kanssa, verrattuna siihen, kun Navelbine -valmistetta käytetään yksin.

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.

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 yksilölle ole selvästi 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 Navelbine äidinmaitoon. Navelbinen erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu eläintutkimuksissa. Imeväisikäiseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois, ja siksi imetys on lopetettava ennen Navelbine-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys:

Navelbine -hoitoa saavan miehen ei tulisi siittää lasta hoidon aikana eikä 3 kuukauteen sen jälkeen. Ennen hoitoa tulisi selvittää siemennesteen varastoimisen mahdollisuus, koska vinorelbiinihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkkeen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu, mutta farmakodynaamisen profiilin perusteella vinorelbiini ei vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vinorelbiinihoitoa saavien potilaiden on kuitenkin syytä olla varovaisia, kun otetaan huomioon jotkin lääkeaineen haittavaikutukset.

4.8 Haittavaikutukset

Useammin kuin yksittäisinä erillisinä tapauksina raportoidut haittavaikutukset on raportoitu alla elinluokan ja esiintymistiheyden mukaan. *Esiintymistiheydet määritellään 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 ($< 1/10\ 000$)* MedDRA-käytännön elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyden mukaisesti.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat luuydindepressio ja neutropenia, anemia, neurologiset sairaudet, maha-suolikanavan toksisuus ja pahoinvointi, oksentelu, stomatiitti sekä ummetus, maksan toimintatestien arvojen suureneminen tilapäisesti, alopesia ja paikallinen flebiitti.

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

Yksityiskohtaiset tiedot haittavaikutuksista:

Haittavaikutukset määritettiin WHO-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 sieni-infektio eri paikoissa (hengitys-, virtsatie-, maha-suolikanava-infektio...), lieviä tai keskivaikeita ja paranevat yleensä asianmukaisella hoidolla.

Melko harvinainen: - Vaikea sepsis, johon joskus liittyy muu elinvaurio.
- Septikemia.

Hyvin harvinainen: - Komplisoitunut septikemia, joskus fataali.

Tuntematon: - Neutropeeninen sepsis.
- Neutropeeninen infektio G3-4.

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: - Pääasiassa neutropeniasta johtuva luuydindepressio (G3: 24,3 %; G4:

27,8 %), parantuu 5–7 päivässä eikä kumuloidu ajan mittaan.

- Anemia (G3–4: 7,4 %).

Yleinen: - Trombosytopeniaa (G3–4: 2,5 %) voi esiintyä, mutta se on harvoin vakava.

Tuntematon: - Kuumeinen neutropenia.
- Pansytopenia.
- Leukopenia G1–4.

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: - Systeemiset allergiset reaktiot, kuten anafylaksia, anafylaktinen sokki tai anafylaktoidinen reaktio.

Umpieritys

Tuntematon: - Sopimaton ADH-eritys (SIADH).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinainen: - Vaikea hyponatremia.

Tuntematon: - Anoreksia.

Hermosto

Hyvin yleinen: - Neurologiset häiriöt (G3–4: 2,7 %), kuten syvien jänteiden refleksien häviäminen.
- Alaraajojen heikkoutta on raportoitu pitkäaikaisen solunsalpaajahoidon jälkeen.

Melko harvinainen: - Vaikea parestesia ja aistioireet ja motoriset oireet ovat harvinaisia.
Nämä vaikutukset ovat yleensä palautuvia.

Tuntematon: - Päänsärky.
- Huimaus.
- Ataksia.

Sydän

Harvinainen: - Iskeeminen sydänsairaus (angina pectoris, joskus kuolemaan johtava sydäninfarkti).

Hyvin harvinainen: - Takykardia, sydämentykytys ja rytmihäiriöt.

Tuntematon: - Sydämen vajaatoiminta.

Verisuonisto

Melko harvinainen: - Hypotensio, hypertensio, punastuminen ja raajojen kylmyys.

Harvinainen: - Vaikea hypertensio, pyörtyminen.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: - Dyspneaa ja bronkospasmeja voi esiintyä Navelbine -hoidon yhteydessä, kuten muillakin vinka-alkoideilla.

Harvinainen: - Joissakin tapauksissa kuolemaan johtanutta interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu.

Tuntematon: - Yskä G1–2.
- Joskus kuolemaan johtava akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: - Stomatiitti (G1–4: 15 % Navelbine -valmistetta yksinään)
- Pahoinvointi ja oksentelu (G1–2: 30,4 % ja G3–4: 2,2 %)
- Pahoinvointilääkitys voi vähentää näiden esiintymistä.
- Ummetus on tärkein oire (G3–4: 2,7 %). Tämä joskus harvoin kehittyy paralyyttiseksi ileukseksi, kun Navelbine -valmistetta annetaan yksinään ja (G3–4: 4,1 %) kun Navelbine -valmistetta annetaan muiden solunsalpaajien kanssa.

Yleinen: - Ripulia, yleensä lievää tai keskivaikeaa, voi esiintyä.

Harvinainen: - Paralyyttinen ileus, hoitoa voidaan jatkaa, kun suolen liikkuvuus on parantunut.
- Haimatulehdusta on raportoitu.

Tuntematon: - Maha-suolikanavan verenvuoto.
- Vaikea ripuli.
- Vatsakipu.

Maksa ja sappi

Hyvin yleinen: - Maksan toimintakokeiden arvojen tilapäistä suurenemista (G1–2) ilman kliinisiä oireita raportoitiin (SGOT 27,6 %:lla ja SGPT 29,3 %:lla).

Tuntematon: - Maksan häiriö.

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleinen: - Alopesiaa, luonteeltaan yleensä lievää, saattaa esiintyä (G3–4: 4,1 %:lla, kun Navelbine -valmistetta annetaan yksinään ilman muita solunsalpaajia).

Harvinainen: - Laajalle levinneitä ihoreaktioita on raportoitu Navelbine -valmisteen käytön yhteydessä.

Tuntematon: - Palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: - Nivelkipu, leukakipu mukaan lukien, ja lihaskipu.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: - Injektiokohdan reaktioita ovat mm. eryteema, polttava kipu, suonen värjäytyminen ja paikallinen flebiitti (G3–4: 3,7 %:lla, kun Navelbine -valmistetta annetaan yksinään ilman muita solunsalpaajia).

- Yleinen: - Navelbine -valmistetta saaneilla potilailla on ollut heikkoutta, väsymystä, kuumetta ja kipuja ei paikoissa, kuten rintakipuja ja tuumorikohdan kipua.
- Harvinainen: - Paikallista nekroosia on havaittu. Laskimonsisäisen neulan tai katetrin asianmukainen sijoitus ja laskimon runsas huuhtelu bolusinjektion jälkeen voivat vähentää näitä vaikutuksia.
- Tuntematon: - Vilunväristykset G1–2.

Tutkimukset

- Tuntematon: - Painon lasku.

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu, kun Navelbinea on annosteltu suun kautta: neuromotoriset häiriöt, makuaistin häiriöt, näön heikkeneminen, unettomuus, nielemisvaikeus, ruokatorven tulehdus, painonnousu, kipu virtsatessa, muut sukuelinten ja virtsateiden oireet.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta- tasapainon 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
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Navelbinen yliannostus voi aiheuttaa luuytimen hypoplasiaa, johon joskus liittyy infektiota, kuumetta ja paralyyttistä ileusta.

Ensihoito

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

Antidootti

Yliannostukseen ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Vinka-alkaloidit ja analogit, ATC-koodi: L01C A04

Navelbine on vinka-alkaloideihin kuuluva antineoplastinen lääke, mutta toisin kuin muiden vinka-alkaloidien, vinorelbiniin katarantiinimuotoa on muunnettu rakenteellisesti. Molekyylitasolla se vaikuttaa tubulusten dynaamiseen tasapainoon solun mikrotubuluslaitteessa. Se estää tubuliinin polymerisaatiota ja

sitoutuu etenkin mitoottisiin mikrotubuluksiin, ja aksonimikrotubuluksiin se vaikuttaa vasta suurina pitoisuuksina.

Vinorelbiinin tubuliinia spiralisoiava kyky on huonompi kuin vinkristiinin.

Navelbine estää mitoosia jakaantumisvaiheessa G2-M 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. rabdomyosarkooma, 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 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, etenkin trombosyytteihin, on runsasta (78 %).

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

Biotransformaatio

Kaikki vinorelbiinin metaboliitit muodostuvat sytokromin P450 CYP 3A4 -isoformin välityksellä. Tästä poikkeuksena on 4-O-deasetyylivinorelbiini, joka todennäköisesti muodostuu karboksyylisteraasien välityksellä. 4-O-deasetyylivinorelbiini on ainut aktiivinen metaboliitti ja tärkein veressä todettava. Sulfo- tai glukuronikonjugaatteja ei ole todettu.

Eliminaatio

Eliminaation keskimääräinen 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.

Erityiset potilasryhmät

Maksan ja munuaisten 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 farmakokineetiikkaan on tehty ensimmäinen tutkimus. Tässä tutkimuksessa, joka tehtiin potilailla, joiden rintasyöpä oli metastoitunut maksaan, todettiin, että vinorelbiinin keskimääräinen puhdistuma muuttui vasta, kun yli 75 % maksasta oli affisioitunut.

Rintasyöpäpotilailla tehtiin I vaiheen farmakokineettinen tutkimus säädetyin annoksin: 6 potilaalle, joiden maksan vajaatoiminta oli keskivaikkea (bilirubiini ≤ 2 x yli normaalirajan ja transaminaasit ≤ 5 x yli normaalirajan) annettiin vinorelbiinia enintään 25 mg/m², sekä 8 potilaalle, joiden maksan vajaatoiminta oli vaikeaa (bilirubiini > 2 x yli normaalirajan ja/tai transaminaasit > 5 x yli normaalirajan), annettiin vinorelbiinia enintään 20 mg/m². Vinorelbiinin keskimääräinen puhdistuma näissä kahdessa

potilasryhmässä oli samaa luokkaa kuin potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali. Vinorelbiinin farmakokinetiikka ei siis näytä olevan erilainen potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Lääkettä ehdotetaan kuitenkin varotoimenpiteenä annettavaksi pienempänä 20 mg/m² annoksena ja veriarvoja on syytä seurata huolellisesti potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat

Ei-pienisoluista keuhkosyöpää (NSCLC) sairastaville iäkkäille potilaille (≥ 70 vuotta) tehty Navelbine-tutkimus osoitti, ettei ikä vaikuta vinorelbiinin farmakokinetiikkaan. Navelbine-annosta on kuitenkin suurennettava varoen, koska iäkkäät potilaat ovat hauraita (ks. kohta 4.2 – Annostus ja antotapa).

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Takaisinmutaatiokokeessa (Amesin koe) vinorelbiini sai aikaan kromosomihäiriöitä, mutta se ei ollut mutageeninen. Navelbine voi olla mutageeninen (aiheuttaen aneuploidiaa ja polyploidiaa) ihmisellä. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa Navelbine oli embryo-fetoletaalinen ja teratogeeninen. Hemodynaamisia vaikutuksia ei todettu koirilla, jotka saivat suurimpia siedettyjä annoksia vinorelbiinia. Todettiin vain vähäisiä, merkityksettömiä repolarisaatiohäiriöitä, kuten muillakin tutkituilla vinka-alkaloideilla. Myös kädellisillä tehdyssä 39 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin toistuvasti, todettiin, ettei Navelbine vaikuttanut sydän- ja verisuonijärjestelmään.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Navelbine -valmistetta ei saa laimentaa emäksisillä liuoksilla (saostumisvaara). Liuosta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa (lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6).

6.3 Kesto aika

Myyntipakkauksessa olevan lääkevalmisteen kesto aika on 3 vuotta.

Kun Navelbine on laimennettu injektioihin käytettävään 0,9-prosenttiseen (9 mg/ml) natriumkloridiin tai 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen, sen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu olevan 1 päivä alle 25°C:ssä ja valossa, 40 päivää alle 25°C:ssä valolta suojattuna tai 40 päivää jääkaapissa (2°C – 8°C) valolta suojattuna neutraalissa lasipullossa tai PVC-, polyetyleni- tai vinyylisetaattipussissa. Mikrobiologian kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden tulisi ylittää 24 tuntia 2 ° – 8 °C:ssa, ellei laimennusta ole suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa 2 °– 8 °C ja valolta suojattuna.
Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Navelbine toimitetaan lasisissa injektiopulloissa (tyyppi 1), jotka on suljettu butyyli- tai klooributyyli- tai pulpalla. Tulpan päällä on polyeteeniivisteellä varustettu puristettu alumiinikansi.

1 ml:n injektiopullo, laatikoissa 1 tai 10 pulloa,
4 ml:n injektiopullo, laatikoissa 1 tai 10 pulloa,
5 ml:n injektiopullo, laatikoissa 1 tai 10 pulloa.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Navelbine -valmistetta saa valmistella ja antaa vain tarvittavan koulutuksen saanut henkilöstö, jonka on käytettävä sopivia silmäsuojuksia, kertakäyttöisiä käsineitä, kasvomaskia ja kertakäyttöistä esiliinaa.

Läikkynyt tai vuotanut lääke- liuos on korjattava pois.

Lääkkeen joutumista silmiin on vältettävä huolellisesti. Jos liuosta on joutunut silmiin, ne on huuhdeltava välittömästi injektioihin käytettävällä 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella.

Valmistelun päätyttyä kaikki altistuneet pinnat on puhdistettava huolellisesti ja kädet sekä kasvot pestävä.

Navelbine -valmisteen ja neutraalin lasipullon, PVC-pussin, vinyylisetaattipussin, polyetyleenipussin tai infuusiosarjan ja sen PVC-letkun välillä ei ole sisältöön tai pakkaukseen liittyvää yhteensopimattomuutta.

Navelbine on suositeltavaa antaa 6–10 minuuttia kestäväna infuusiona sen jälkeen, kun se on laimennettu 20–50 millilitraan injektioihin käytettävää 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukosiliuosta.

Lääkkeen annon jälkeen laskimo tulee aina huuhdella huolellisesti vähintään 250 millilitralla isotonista liuosta.

Navelbine on ehdottomasti annettava laskimoon. On hyvin tärkeää varmistaa, että kanyyli on asetettu huolellisesti laskimoon ennen kuin Navelbine -infuusio aloitetaan. Jos lääkettä joutuu laskimosta ympäröivään kudokseen, tämä voi aiheuttaa melkoista ärsytystä, jolloin lääkkeen antaminen on lopetettava, laskimo huuhdeltava fysiologisella keittosuolaliuoksella ja jäljellä oleva annos annettava toiseen laskimoon.

Jos ekstravasaatiota tapahtuu, voidaan potilaalle antaa heti laskimoon glukokortikoideja flebiitin riskin välttämiseksi.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pierre Fabre Pharma Norden AB
Karlavägen 108
115 26 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12191

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.06.1996

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.03.2022