

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-injektio-liuosta tai glukoosi-injektio-liuokseen, 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-injektio-liuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektio-liuosta.

Laskimo on huuhdeltava aina lääkkeen annon jälkeen vähintään 250 ml:n 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusiolla, (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 varoimenpiteenä 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, granulosityttien 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 veriartot 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.

E erityiset käyttöön liittyvät varotoimet

- Jos maksan toiminnan havaitaan heikkenevän merkittävästi, annosta on pienennettävä. Hoidossa suositellaan varovaisuutta ja tarkkaa hematologisten arvojen seuranta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
- Koska erittyminen munuaisten kautta on vähäistä, annoksen pienentäminen ei ole tarpeellista potilailla, 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 vinkaalkaloideja) ja fenytoiinin (koskee kaikkia solunsalpaajia) kanssa (ks. kohta 4.5).
- Tämä lääkevalmiste on erityisesti vasta-aiheinen keltakuumerokotteen 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 solunsalpaajilla 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 hengenahdistuksen 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-entsyymin kautta, vinorelbiinin antaminen samanaikaisesti tämän isoentsyymin vahvojen estäjien (esimerkiksi itakonatsoli, ketokonatsoli, klaritromysiini, erytromysiini ja ritonaviiri) voi suurentaa vinorelbiinin pitoisuuksia veressä, ja yhdistelmä tämän isoentsyymin vahvojen induktorien (esimerkiksi rifampisiini, fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini 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 lääkevalmisteeseen epäillään aiheuttavan synnynnäisiä 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 lääkevalmisteiden 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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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

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

- Potilaan elintoimintojen jatkuva ja huolellinen seuranta.
- Veren kuvan päivittäinen seuranta, jotta voidaan määrittää, onko tarvetta verensiirtoon, kasvutekijöiden antamiseen ja tehohoitoon, sekä infektioriskin minimoimiseksi.
- Suolen lamaan tusta (paralyttinen ileus) estävät tai hoitavat toimenpiteet
- Verenkierro n ja maksan toiminnan seuranta.
- Infektioista johtuvien komplikaatioiden hoitoon voi olla syytä käyttää laajakirjoisia antibiootteja. Jos potilaalla ilmenee suolen lamaan tusta, 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. Molekyyllitasolla 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 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Vaikuttava aine jakautuu laajalle elimistöön sen jakautumistilavuuden ollessa 25,4 – 40,1 l/kg. Vinorelbiinin penetraatio keuhkokudokseen on merkittävää, ja vinorelbiinin kudokseen ja plasmaan jakautumisen suhde on yli 300 tutkimuksessa, jossa keuhkoista otettiin kirurgisesti koepaloja. Vinorelbiini sitoutuu kohtalaisesti plasmaproteiineihin (13,5 %), mutta se sitoutuu erittäin voimakkaasti verihytaleisiin (78 %). Laskimoon annetun vinorelbiinin farmakokinetiikan 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 ≤ 2 x normaaliarvon yläraja [ULN] ja aminotransferaasit ≤ 5 x ULN), annettiin vinorelbiinia enintään 25 mg/m², ja kahdeksalle potilaalle, joilla oli vakava maksan vajaatoiminta (bilirubiini > 2 x ULN ja/tai aminotransferaasit > 5 x 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 farmakokinetikkaan. Koska kuitenkin iäkkäät potilaat ovat heikkokuntoisempia, tulee noudattaa varovaisuutta nostettaessa vinorelbiiniannosta: 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 annoksilla toksinen sekä alkiota että sikiötä kohtaan. Nämä vaikutukset ilmenivät esimerkiksi kohdunsisäisen kasvun estymisenä ja luutumisen viivästymisenä. Vinorelbiinin havaittiin olevan teratogeeninen odottaville emoilte toksisilla annoksilla, mikä ilmeni esim. nikamien yhteenkasvuna ja kylkiluiden puuttumisena. Lisäksi spermatogeneesi ja eturauhasen ja rakkularauhasten eritys 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 pakkauskoot

Tyyppin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa fluoripolymeerillä päällystetty bromobutyylikumitulppa. Tulpan suojuus alumiinia.

Pakkauskoot: 1 ml tai 5 ml infuusiokonsentraattia 1 tai 10 injektiopullon pakkauksissa. Saatavilla myös monipakkausissa, jotka sisältävät 10 yksittäispakattua injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle 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 kasvat pestävä.

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

Vinorelbini on ehdottomasti annettava laskimonsisäisesti: on erittäin tärkeää varmistaa, että kanyyli on ennen vinorelbiniin 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

11.03.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Navirel 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vinorelbin (som tartrat) 10 mg/ml

En 1 ml injektionsflaska innehåller totalt 10 mg vinorelbin (som tartrat).

En 5 ml injektionsflaska innehåller totalt 50 mg vinorelbin (som tartrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös till svagt gul lösning.

Engångsbruk.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Som monoterapi till patienter med metastaserande bröstcancer (stadium IV), då behandling med antracyklin- och taxaninnehållande kemoterapi har misslyckats eller inte är lämplig.
- Icke-småcellig lungcancer (stadium III eller IV).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

- Den vanliga dosen vinorelbin är 25-30 mg/m² kroppsyta en gång per vecka.

I kombination med andra cytostatiska medel ska den exakta dosen inhämtas från behandlingsföreskrifterna.

Vinorelbin kan administreras

- som långsam bolusdos (6-10 minuter) efter spädning i 20-50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller i glukos 5 % (w/v) injektionsvätska, lösning eller
- som snabb infusion (20-30 minuter) efter spädning i 125 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller i glukos 5 % (w/v) injektionsvätska, lösning.

Administrering ska alltid följas av en infusion med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) med minst 250 ml för att spola igenom venen (se avsnitt 6.6).

Högsta tolererade dos per administrering: 35,4 mg/m² kroppsyta.

Högsta totala dos per administrering: 60 mg.

Dosjusteringar

Vinorelbins metabolism och clearance sker i huvudsak i levern: endast 18,5 % utsöndras oförändrat i urinen. Inga prospektiva studier gällande hur en förändrad metabolism av den aktiva substansen påverkar dess farmakodynamiska effekter finns tillgängliga för att fastställa riktlinjer för dosjustering av vinorelbin till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Vinorelbins farmakokinetik förändras inte hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion. Dock rekommenderas, som en försiktighetsåtgärd, en reducerad dos på 20 mg/m² och noggrann kontroll av hematologiska parametrar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Mot bakgrund av den obetydliga njurutsöndringen finns ingen farmakokinetisk grund för minskning av vinorelbins dosen till patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre

Klinisk erfarenhet har inte påvisat några signifikanta skillnader bland äldre patienter med avseende på responsgraden, även om en ökad känslighet hos vissa av dessa patienter inte kan uteslutas. Ålder förändrar inte vinorelbins farmakokinetik (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn har inte fastställts och därför rekommenderas inte administrering till barn.

Administreringssätt

Får endast administreras intravenöst efter lämplig spädning.

Intratekal administrering av vinorelbin kan vara livshotande!

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra vincaalkaloider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Neutrofilantal < 1 500/mm³ eller pågående eller nyligen genomgången allvarlig infektion (inom de senaste 2 veckorna)
- Trombocytantal lägre än 100 000/mm³
- Grav leverfunktionsnedsättning som inte har samband med tumörsjukdomen
- I kombination med vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5)
- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Amning (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

- Vinorelbin ska administreras under överinseende av en läkare med erfarenhet av kemoterapi.
- Vinorelbin får endast administreras intravenöst. Intratekal administrering är kontraindicerad. Administrering ska alltid följas av en infusion med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för att spola igenom venen.

- Vinorelbin måste administreras intravenöst med stor noggrannhet: Det är mycket viktigt att kontrollera att kanylen har placerats korrekt i venen innan infusionen med vinorelbin påbörjas. Om vinorelbin extravaserar under intravenös administrering kan detta ge betydande lokal irritation. I detta fall måste infusionen avbrytas omedelbart, venen spolats igenom med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) och resterande dos administreras i en annan ven. Dessutom stöder publicerade data användning av behandling med hyaluronidas och torr värme i händelse av extravasering. Konsultation med en plastikkirurg rekommenderas vid tidiga stadier av nekros eller kompartmentsyndrom, ihållande eller progressiv smärta eller behandlingssvikt med konservativ behandling.
- Behandlingen ska ske under noggrann hematologisk kontroll (bestämning av hemoglobinnivå och antal leukocyter, granulocyter och trombocyter före varje ny injektion). Den dosbegränsande biverkningen är i huvudsak neutropeni. Denna biverkning är icke-kumulativ och uppnår nadir mellan 7 och 14 dagar efter administrering, och är snabbt övergående inom 5 till 7 dagar. Om antalet neutrofiler är < 1 500/mm³ och/eller antalet trombocyter är lägre än 100 000/mm³, ska behandlingen skjutas upp tills värdena normaliserats och patienten bör observeras. Administrering av läkemedlet förväntas skjutas upp med 1 vecka i cirka 35 % av behandlingsskurerna.
- Om patienten uppvisar tecken eller symtom som tyder på infektion ska en snabb undersökning genomföras.
- Interstitiell lungsjukdom har rapporterats i flera fall bland den japanska befolkningen. Särskild uppmärksamhet ska iaktas för denna särskilda befolkning.

Försiktighet

- Vid signifikant nedsatt leverfunktion bör dosen reduceras: försiktighet rekommenderas och noggrann kontroll av hematologiska parametrar är nödvändig (se avsnitt 4.2 och 5.2).
- Vid nedsatt njurfunktion krävs ingen dosjustering på grund av den låga graden av njurutsöndring (se avsnitt 4.2 och 5.2).
- Vinorelbin ska inte ges samtidigt som strålbehandling om behandlingsfältet innefattar levern.
- Starka CYP3A4-hämmare eller -inducerare ska administreras med försiktighet på grund av risken för påverkan på vinorelbin-koncentrationen (se avsnitt 4.5).
- Detta läkemedel rekommenderas i allmänhet inte i kombination med itraconazol (liksom alla vincaalkaloider) och fenytoin (liksom alla cytotoxiska medel) (se avsnitt 4.5).
- Detta läkemedel är särskilt kontraindicerat med vaccin mot gula febern och samtidig användning tillsammans med andra levande, försvagande vacciner rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).
- För att undvika bronkospasm – särskilt vid samtidig användning med mitomycin C – ska lämpliga förebyggande åtgärder övervägas. Patienter som behandlas polikliniskt ska informeras om att ta kontakt med läkare vid dyspné.
- Det rekommenderas att särskild försiktighet iaktas för patienter med ischemisk hjärtsjukdom i anamnesen (se avsnitt 4.8).
- All kontakt med ögonen måste noggrant undvikas: det finns en risk för kraftig irritation och till och med kornealsår om läkemedlet sprejas under tryck. Om kontakt förekommer ska ögat omedelbart sköljas med rikligt med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner som är vanliga för alla cytotoxiska medel

På grund av den ökade risken för trombos vid tumörsjukdomar, används ofta behandling med antikoagulantia. Om patienten behandlas med antikoagulantia ska frekvensen av INR (International Normalised Ratio)-kontroller ökas, på grund av den höga föränderligheten i koagulationen mellan individer under sjukdom, och risken för interaktion mellan perorala antikoagulantia och kemoterapi mot cancer.

Samtidig behandling ej rekommenderad

Detta läkemedel rekommenderas i allmänhet inte i kombination med levande, försvagade vacciner på grund av risken för allmän, möjligen livshotande vaccinationssjukdom. Denna risk är förhöjd hos patienter som redan är immunsupprimerade av sin bakomliggande sjukdom. Användning av inaktiverat vaccin rekommenderas när sådant finns (poliomyelit) (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling kontraindicerad

Samtidig användning med vaccin mot gula febern är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Fenytoin: risk för försämrade kramper orsakat av minskad absorption av fenytoin i magtarmkanalen på grund av cytotoxiska läkemedel eller risk för ökad toxicitet eller utebliven effekt av det cytotoxiska läkemedlet på grund av ökad metabolism av fenytoin i levern.

Samtidig behandling att ta i beaktande

Ciklosporin, takrolimus: Kraftig immunsuppression med risk för lymfspridning måste tas i beaktande.

Interaktioner som är specifika för vincaalkaloider

Samtidig behandling ej rekommenderad

Itrakonazol ska inte administreras samtidigt på grund av risken för ökad neurotoxicitet som orsakas av en minskning av dess metabolism i levern.

Samtidig behandling att ta i beaktande

Samtidig användning av vincaalkaloider och mitomycin ökar risken för bronkospasm och dyspné. Interstitiell pneumoni har förekommit i sällsynta fall, särskilt i kombination med mitomycin.

Vinorelbin är ett P-glykoproteinsubstrat och samtidig användning tillsammans med hämmare (t.ex. verapamil, ciklosporin och kinidin) eller inducerare av detta transportprotein kan påverka vinorelbinkoncentrationen.

Interaktioner som är specifika för vinorelbin

Kombinationen av vinorelbin med andra läkemedel med känd benmärgstoxicitet försämrar sannolikt de myelosuppressiva biverkningarna.

Eftersom CYP 3A4 i huvudsak är involverad i vinorelbins metabolism kan en kombination med starka hämmare av detta isoenzym (t.ex. itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, erytromycin och ritonavir) öka vinorelbinkoncentrationen i blodet och en kombination med starka inducerare av detta isoenzym (t.ex. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin och johannesört) kan minska vinorelbinkoncentrationen i blodet.

Kombinationen vinorelbin och cisplatin (en mycket vanlig kombination) påverkar inte de farmakokinetiska parametrarna. Incidensen av granulocytopeni är dock högre vid kombinationen vinorelbin och cisplatin än vid vinorelbin som monoterapi.

I en klinisk fas I-studie tyder kombinationen av intravenöst vinorelbin och lapatinib på en ökad incidens av neutropeni grad 3/4. I denna studie var den rekommenderade dosen av vinorelbin i intravenös form givet var 3:e vecka 22,5 mg/m² på dag 1 och dag 8 i kombination med lapatinib 1 000 mg dagligen. Denna kombination ska administreras med försiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av vinorelbin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat embryotoxicitet och teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Baserat på resultaten av djurstudier och vinorelbins farmakologiska verkan misstänks detta läkemedel orsaka kongenitala missbildningar när det ges under graviditet.

Navirel är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Kvinnor får inte bli gravida under behandling med vinorelbin.

I händelse av en vital indikation ska medicinsk rådgivning ges beträffande risken för skadliga effekter för barnet vid behandling av en gravid patient.

Om graviditet inträffar under behandlingen bör möjligheten till genetisk rådgivning övervägas.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under och upp till tre månader efter avslutad behandling, och ska informera sin läkare om de blir gravida.

Amning

Det är okänt om vinorelbin utsöndras i bröstmjölk. Utsöndring av vinorelbin i mjölk har inte studerats hos djur. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Navirel är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Amning måste avbrytas innan behandling med vinorelbin påbörjas (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Män som behandlas med vinorelbin tillråds att inte skaffa barn under och upp till 6 månader efter behandlingen. Rådgivning gällande konservering av spermier bör sökas före behandlingen på grund av risken för irreversibel sterilitet orsakad av behandling med vinorelbin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner men på basis av den farmakodynamiska profilen har Navirel ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet är dock nödvändig hos patienter som behandlas med vinorelbin med tanke på vissa av läkemedlets biverkningar.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade läkemedelsbiverkningarna är benmärgsdepression med neutropeni, anemi, neurologiska störningar och gastrointestinal toxicitet med illamående, kräkningar, stomatit och förstoppning, tillfälligt förhöjda leverfunktionsprover, alopeci samt lokal flebit.

Vid kemoterapi med vinorelbin i kombination med andra cytostatika måste hänsyn tas till att de angivna biverkningarna kan förekomma oftare och i svårare form än de biverkningar som observerats under och efter monoterapi. Dessutom måste hänsyn tas till andra läkemedels specifika biverkningar.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som rapporterats som mer än enstaka fall anges nedan efter klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta (<1/10 000).

Ytterligare biverkningar från erfarenhet efter introduktion på marknaden har lagts till i enlighet med MedDRA:s klassificering med frekvensen *Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*.

Detaljerad information om biverkningar: Biverkningar beskrivs med hjälp av WHO:s klassificering (grad 1 = G1, grad 2 = G2, grad 3 = G3, grad 4 = G4, grad 1-4 = G1-4), grad 1-2 = G1-2, grad 3-4 = G3-4).

Infektioner och infestationer	<p><u>Vanliga</u> Bakterie-, virus- eller svampinfektion på olika ställen (luftvägar, urinvägar, magtarmkanalen), lindriga till måttliga och vanligtvis övergående med lämplig behandling.</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Svår sepsis med annan organsvikt, septikemi.</p> <p><u>Mycket sällsynta</u> Komplicerad septikemi, letal septikemi.</p> <p><u>Ingen känd frekvens</u> Neutropen sepsis (med risk för dödlig utgång i 1,2 % av fallen).</p>
Blodet och lymfsystemet	<p><u>Mycket vanliga</u> Benmärgsdepression som i huvudsak leder till neutropeni (G3: 24,3 % och G4: 27,8 % vid monoterapi), övergående inom 5 till 7 dagar och icke-kumulativ över tid, anemi (G3-4: 7,4 % vid monoterapi).</p> <p><u>Vanliga</u> Trombocytopeni (G3-4: 2,5 %) kan förekomma men är sällan svår.</p> <p><u>Ingen känd frekvens</u> Febril neutropeni, pancytopeni.</p>
Immunsystemet	<p><u>Vanliga</u> Allergiska reaktioner (i hud och luftvägar).</p> <p><u>Ingen känd frekvens</u> Systemiska allergiska reaktioner (anafylaktisk reaktion eller chock, anafylaktoid reaktion, angioödem).</p>
Endokrina systemet	<p><u>Ingen känd frekvens</u> Inadekvat ADH-sekretion (SIADH).</p>
Metabolism och nutrition	<p><u>Sällsynta</u> Svår hyponatremi.</p> <p><u>Ingen känd frekvens</u> Anorexi.</p>
Centrala och perifera nervsystemet	<p><u>Mycket vanliga</u> Neurologiska störningar (G3: 2,6 %, G4: 0,1 %) inklusive bortfall av djupa senreflexer. Svaghet i nedre extremiteterna har rapporterats efter långvarig kemoterapi.</p>

	<p><u>Mindre vanliga</u> Svår parestesi med sensoriska och motoriska symtom.</p> <p>Dessa biverkningar är i allmänhet övergående.</p> <p><u>Mycket sällsynta</u> Guillain-Barrés syndrom.</p>
Hjärtat	<p><u>Sällsynta</u> Ischemiska hjärtsjukdomar som angina pectoris, övergående EKG-förändringar, hjärtinfarkt, ibland med dödlig utgång.</p> <p><u>Mycket sällsynta</u> Takykardi, palpitationer och hjärtrytmrubbningar.</p>
Blodkärl	<p><u>Mindre vanliga</u> Hypotoni, hypertoni, rodnad och perifer kyla.</p> <p><u>Sällsynta</u> Svår hypotoni, kollaps.</p>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<p><u>Mindre vanliga</u> Dyspné och bronkospasm kan förekomma i samband med vinorelbinbehandling liksom med andra vincaalkaloider.</p> <p><u>Sällsynta</u> Interstitiell lungsjukdom, ibland med dödlig utgång, har rapporterats.</p> <p><u>Mycket sällsynta</u> Respiratorisk insufficiens.</p>
Magtarmkanalen	<p><u>Mycket vanliga</u> Förstoppning är det huvudsakliga symtomet (G3-4: 2,7 %) som i sällsynta fall utvecklas till paralytisk ileus med vinorelbin som monoterapi (G3-4: 4,1 %) och med vinorelbin i kombination med andra cytotatika. Illamående och kräkningar (G1-2: 30,4 %, G3-4: 2,2 % vid monoterapi, behandling med antiemetika kan minska förekomsten), stomatit (G1-4: 15 % vid monoterapi), esofagit.</p> <p><u>Vanliga</u> Diarré (vanligtvis lindrig till måttlig).</p> <p><u>Sällsynta</u> Paralytisk ileus, behandlingen kan återupptas efter att tarmrörelserna har normaliserats, pankreatit.</p>
Lever och gallvägar	<p><u>Mycket vanliga</u> Tillfälligt förhöjda leverfunktionsprover (G1-2) utan kliniska symtom har rapporterats (förhöjt totalt bilirubin, förhöjda alkaliska fosfataser, förhöjt aspartataminotransferas hos 27,6 %, förhöjt alaninaminotransferas hos 29,3 %).</p>
Hud och subkutan vävnad	<p><u>Mycket vanliga</u> Alopeci, vanligtvis lindrig (G3-4: 4,1 % vid monoterapi).</p>

	<p><u>Sällsynta</u> Allmänna hudreaktioner.</p> <p><u>Ingen känd frekvens:</u> Palmoplantar erythrodysestesi.</p>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<p><u>Vanliga</u> Myalgi, artralgi, käksmärta.</p>
Njurar och urinvägar	<p><u>Vanliga</u> Förhöjt kreatinin.</p>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<p><u>Mycket vanliga</u> Asteni, trötthet, feber, smärta på olika ställen inklusive bröstsmärta och smärta vid tumörstället. Reaktionen vid injektionsstället kan innefatta erytem, brännande smärta, venmissfärgning och lokal flebit (G3-4: 3,7 % med vinorelbin som cytostatisk monoterapi).</p> <p><u>Sällsynta</u> Nekros på injektionsstället (korrekt placering av intravenös kanyl eller kateter och bolusinjektion följt av riklig spolning av venen kan begränsa dessa biverkningar).</p>

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för
läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea

4.9 Överdoser

Fall av oavsiktlig, akut överdosering har rapporterats hos människa: Sådana fall kan leda till benmärgshypoplasi och associeras ibland med infektion, feber och paralytisk ileus. Understödjande behandling som blodtransfusion, tillväxtfaktorer eller behandling med bredspektrumantibiotika sätts vanligtvis in efter läkares bedömning. Det finns ingen känd antidot.

Då det inte finns någon specifik antidot mot överdosering av intravenöst administrerat vinorelbin krävs symtomatiska åtgärder vid en överdosering, t ex:

- Kontinuerlig kontroll av vitala tecken och noggrann övervakning av patienten.
- Daglig kontroll av blodkroppsantal för att upptäcka behov av blodtransfusioner, tillväxtfaktorer och för att upptäcka behov av intensivvård och minska risken för infektioner.
- Åtgärder för förebyggande eller behandling av paralytisk ileus.
- Kontroll av blodcirkulation och leverfunktion.
- Behandling med bredspektrumantibiotika kan vara nödvändig vid komplikationer orsakade av infektioner. Vid paralytisk ileus kan dekompression med en sond vara nödvändig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, vincaalkaloider
ATC-kod: L01CA04

Vinorelbin är en cytostatisk aktiv substans som tillhör gruppen vincaalkaloider, men till skillnad mot alla andra vincaalkaloider har catharantindelen av vinorelbin genomgått en strukturell förändring. På molekylär nivå påverkar vinorelbin tubulinets dynamiska jämvikt i cellens mikrotubulära system.

Verkningsmekanism

Vinorelbin hämmar tubulinpolymerisationen och binder företrädesvis till mitotiska mikrotubuli, och påverkar endast axonets mikrotubuli vid höga koncentrationer. Spiralisering av tubulinet induceras i mindre grad än med vinkristin. Vinorelbin blockerar mitosen i fas G2-M, vilket orsakar celledöd i interfasen eller vid följande mitos.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för vinorelbin för pediatrika patienter har inte fastställts. Kliniska data från två enarmade fas II-studier där vinorelbin administrerades intravenöst till 33 och 46 pediatrika patienter med recidiverande solida tumörer, inklusive rabdomyosarkom, andra sarkom i mjukvävnad, Ewings sarkom, liposarkom, synovialt sarkom, fibrosarkom, cancer i centrala nervsystemet, osteosarkom och neuroblastom med doserna 30 till 33,75 mg/m² på dag 1 och dag 8 var tredje vecka eller en gång i veckan under 6 veckor var 8:e vecka uppvisade ingen betydande klinisk aktivitet. Toxicitetsprofilen var jämförbar med den som rapporterats för vuxna patienter (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Den aktiva substansen fördelas allmänt i kroppen med en distributionsvolym mellan 25,4-40,1 l/kg. Penetreringen av vinorelbin i lungvävnaden är signifikant med vävnads- /plasmakoncentrationsförhållanden på mer än 300 i en studie med kirurgisk biopsi. Bindningen till plasmaproteiner är måttlig (13,5 %) men bindningen till trombocyter är stark (78 %). Linjär farmakokinetik har påvisats för intravenöst administrerat vinorelbin upp till en dos på 45 mg/m².

Metabolism

Vinorelbin metaboliseras i huvudsak av cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Samtliga metaboliter har identifierats och ingen är aktiv med undantag av 4-O-deacetylvinorelbin, som är den huvudsakliga metaboliten i blodet.

Eliminering

Efter intravenös bolusinjektion eller infusion till patienter karakteriseras plasmakoncentrationen av vinorelbin av en triexponentiell elimineringskurva. Den slutliga elimineringsfasen reflekterar en lång halveringstid på mer än 40 timmar. Vinorelbins totala clearance är hög (0,97-1,26 l/timme/kg).

Den renala elimineringen är låg (< 20 % av dosen). Låga koncentrationer av deacetylvinorelbin har uppmätts hos människa, men vinorelbin förekommer i huvudsak som oförändrad substans i urinen. Eliminering av den aktiva substansen sker i huvudsak via gallvägarna och består av metaboliter och i huvudsak av oförändrat vinorelbin.

Inga studier har utförts på effekten av nedsatt njurfunktion på vinorelbins disposition, men dosreduktion är inte indicerat på grund av den låga graden av renal utsöndring. Hos patienter med levermetastaser förekom endast förändringar i vinorelbins genomsnittliga clearance då mer än 75 % av levern var påverkad. Hos 6 cancerpatienter med måttligt nedsatt leverfunktion (bilirubin ≤ 2 x ULN (övre normalvärdesgränsen) och aminotransferaser > 5 x ULN) som behandlades med upp till 25 mg/m² och 8 cancerpatienter med gravt nedsatt leverfunktion (bilirubin > 2 x ULN och/eller aminotransferaser ≤ 5 x ULN) som behandlades med upp till 20 mg/m², var genomsnittlig total clearance i de två grupperna

jämförbar med den hos patienter med normal leverfunktion. Dessa data är emellertid kanske inte representativa för patienter med minskad kapacitet att eliminera den aktiva substansen via levern och därför rekommenderas försiktighet för patienter med gravt nedsatt leverfunktion och noggrann kontroll av hematologiska parametrar är nödvändig (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Äldre

En studie, genomförd av innovatören, med vinorelbin till äldre patienter (≥ 70 år) med icke-småcellig lungcancer visade att vinorelbins farmakokinetik inte påverkades av ålder. Eftersom äldre patienter är sköra ska dock försiktighet iaktas vid ökning av vinorelbindosen (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den begränsande toxiciteten hos djur är benmärgsdepression. I djurstudier inducerade vinorelbin aneuploidi och polyploidi.

Det kan antas att vinorelbin även kan orsaka gentoxiska effekter hos människa (induktion av aneuploidi och polyploidi).

Resultaten av studier på mus och råtta avseende karcinogenicitet var negativa, men endast låga doser har testats.

I reproduktionsstudier på djur observerades effekter vid subterapeutiska doser. Embryo- och fostertoxicitet observerades, t.ex. intrauterin tillväxthämning och försenad benbildning. Teratogenicitet (kotfusion, saknade revben) observerades vid doser toxiska för modern. Dessutom minskade spermatogenes och sekretion från prostata och sädesblåsan, men fertiliteten hos råtta var inte nedsatt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

- Navirel 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning får inte spädas med alkaliska lösningar (risk för utfällning).
- Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

I öppnad förpackning: 3 år.

Efter öppnande och spädning:

Produkten måste användas omedelbart efter öppnande och spädning. Endast för engångsbruk.

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har påvisats i 24 timmar vid 2–8 °C och vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstider och förhållanden innan användning, som vanligtvis inte ska vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte öppnande och spädning har skett under kontrollerade och godkända aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ I-glas med fluorpolymerbelagd brombutylgummipropp och aluminiumlock.

Förpackningsstorlekar: 1 ml eller 5 ml koncentrat i förpackningar om 1 eller 10 injektionsflaskor. Finns även som multiförpackningar med 10 förpackningar som vardera innehåller 1 injektionsflaska. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning och administrering av vinorelbin får endast utföras av utbildad vårdpersonal. Lämpliga skyddsglasögon, engångshandskar, andningsskydd och engångskläder måste användas. Spill och läckage måste torkas upp.

Undvik noggrant all kontakt med ögonen. Om lösningen kommer i kontakt med ögonen måste de omedelbart sköljas med rikligt med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

Efter beredning måste all exponerad yta rengöras noggrant och händer samt ansikte tvättas.

Det föreligger ingen inkompatibilitet mellan innehåll och behållare för Navirel 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning och neutrala glasflaskor, PVC-påsar, vinylacetatpåsar eller infusionsset med PVC-slangar.

Det rekommenderas att vinorelbin administreras

- som infusion under 6-10 minuter efter spädning i 20-50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller i glukos 5 % (w/v) injektionsvätska, lösning eller
- som snabb infusion (20-30 minuter) efter spädning i 125 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller i glukos 5 % (w/v) injektionsvätska, lösning.

Efter administrering måste venen spolas igenom noggrant med minst 250 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

Vinorelbin får endast ges intravenöst: det är mycket viktigt att kontrollera att kanylen har placerats korrekt i venen innan infusionen med vinorelbin påbörjas. Om läkemedlet extravaserar till omgivande vävnad under administreringen kan detta ge betydande lokal irritation. I detta fall måste infusionen avbrytas omedelbart, venen spolas igenom med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) och resterande dos administreras i en annan ven.

Dessutom stöder publicerade data användning av behandling med hyaluronidas och torr värme i händelse av extravasering. Konsultation med en plastikkirurg rekommenderas vid tidiga stadier av nekros eller kompartmentsyndrom, ihållande eller progressiv smärta eller behandlingssvikt med konservativ behandling.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Telefon: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21416

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10.02.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.03.2021