

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 liittämissä hoitona 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 kapsleita 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 vinorelbiniin 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 vinorelbiniin 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 annosta $80\text{ mg}/\text{m}^2$, 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/ehkäisy miehillä ja naisilla

Vinorelbiniin genotoksisuuden (ks. kohta 5.3) vuoksi naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä vinorelbinihoidon aikana ja 7 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä vinorelbinihoidon aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Koska vinorelbini on genotoksista, hoidon jälkeen lapsia haluaville suositellaan perinnöllisyysneuvontaa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö vinorelbini äidinmaitoon. Eläintutkimuksissa ei ole selvitetty vinorelbiniin 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 4 kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen. Ennen hoitoa tulisi selvittää siemennesteen varastoinen mahdollisuus, koska vinorelbinihoito 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 vinorelbini ei vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Vinorelbiniin 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 esiintymistiheytenä ”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 kapsleilla raportoidut haittavaikutukset:

Markkinoille tuloa 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 tuntematon: 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.

Tuntematon: Trombosytopenia G3-4.

Pansytopenia.

Umpieritys

Tuntematon: Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH).

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

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

Tuntematon: 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 %.

Tuntematon: Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

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 %

Tunte maton: Keuhkoembolia

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Pahoinvointi G1-4: 74,7 %; G3-4: 7,3 %; oksentelu G1-4: 54,7 %; G3-4: 6,3 %; tukihoido (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: Paralyttinen ileus G3-4: 0,9 % (poikkeuksellisesti fataali). Hoitoa voi mahdollisesti jatkaa kun suoliston toiminta on palautunut normaaliksi.

Tunte maton: Mahasuolikanavan verenvuoto

Maksa ja sappi

Yleinen: Maksan häiriöt G1-2: 1,3 %

Tunte maton: Ohimenevä maksan toimintakoe arvojen 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 leikaluu n 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 erytrodysesesiaoireyhtymä.

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

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

Kiireellinen hoito

Lääkärin tarpeelliseksi katsomaa yleistä tukihoidoa pitää antaa verensiirron, kasvutekijähoidon ja laajakirjoisen antibiootihoidon ohella. Maksan toiminnan tarkkaa seurantaa 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. Molekyylitasolla vinorelbiini vaikuttaa tubuliinin dynaamiseen tasapainoon solujen mikrotubuluksissa. Se estää tubuliinin polymerisaatiota ja sitoutuu ensisijaisesti mitotoottisiin mikrotubuluksiin ja vaikuttaa aksonimikrotubuluksiin vain suurina pitoisuuksina. Vinorelbiinin tubuliinia spiralisoiiva 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. rابدomyosarkooma, 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-deasetyylivinorelbiinin, joka todennäköisesti muodostuu karboksyyliesteraasien avulla. 4-O-deasetyylivinorelbiini 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. Sapteen erittyminen on pääasiallinen metaboliareitti sekä muuttumattomalla vinorelbiinilla, joka on tärkein erittyvä yhdiste, sekä sen metaboliiteilla.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta:

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta vinorelbiinin farmakokineetiikkaan ei ole tutkittu. Annoksen pienentämistä munuaisten vajaatoiminnassa ei tarvita, koska eliminaatio munuaisten kautta on vähäistä. Suun kautta annetun vinorelbiinin farmakokineetiikka 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 Navelbiniä käyttöönnäillä potilailla ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.2, 4.4).

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla (≥ 70 v.) tehty tutkimus osoitti, että iällä ei ole vaikutusta vinorelbiniin farmakokinetiikkaan. Koska iäkkäät potilaat ovat hauraita, varovaisuutta tulisi kuitenkin noudattaa suurennettaessa Navelbine-kapseleiden annosta (ks. kohta 4.2).

Farmakokineetiikan/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 sukkularihmaston kanssa mitoosin 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 vinorelbiniannoksen, 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 vinorelbiniä 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 painomuste väri:

- Karminihappo (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 kapsleilla.

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

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

02.02.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NAVELBINE® 20 mg kapsel, mjuk
NAVELBINE® 30 mg kapsel, mjuk
NAVELBINE® 80 mg kapsel, mjuk

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Navelbine 20 mg mjuk kapsel innehåller 27,70 mg vinorelbintartrat (motsvarar 20 mg vinorelbin).

En Navelbine 30 mg mjuk kapsel innehåller 41,55 mg vinorelbintartrat (motsvarar 30 mg vinorelbin).

En Navelbine 80 mg mjuk kapsel innehåller 110,80 mg vinorelbintartrat (motsvarar 80 mg vinorelbin).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Hjälpämnen med känd effekt: etanol, sorbitol (E420).

Navelbine 20 mg mjuk kapsel

- etanol (alkohol) 5 mg
- sorbitol (E420) 5,36 mg

Navelbine 30 mg mjuk kapsel

- etanol (alkohol) 7,5 mg
- sorbitol (E420) 8,11 mg

Navelbine 80 mg mjuk kapsel

- etanol (alkohol) 20 mg
- sorbitol (E420) 14,91 mg

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk

20 mg kaps: Kapseln är en ljusbrun, mjuk gelatinkapsel märkt med N20.

30 mg kaps: Kapseln är en rosa, mjuk gelatinkapsel märkt med N30.

80 mg kaps: Kapseln är en ljusgul, mjuk gelatinkapsel märkt med N80.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vinorelbin är avsett för vuxna patienter för behandling av följande sjukdomar:

- långt framskriden icke-småcellig lungcancer, som monoterapi eller i kombination med annan kemoterapi
- icke-småcellig lungcancer, som adjuvant behandling i kombination med platinabaserad kemoterapi

- långt framskriden bröstcancer, som monoterapi eller i kombination med andra läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

Vid monoterapi rekommenderas följande behandling:

De tre första administreringstillfällena

Rekommenderad dos Navelbine är 60 mg/m² 1 gång i veckan.

Efterföljande administreringstillfällen

Efter den tredje administreringen rekommenderas en ökning av Navelbinedosen till 80 mg/m² 1 gång i veckan, utom för de patienter vars neutrofilantal fallit under 500/mm³ vid 1 tillfälle eller till 500–1 000/mm³ vid mer än 1 tillfälle under de 3 första administreringstillfällena med 60 mg/m².

Neutrofilantal under de 3 första administreringarna med 60 mg/m ² /vecka	Neutrofilantal > 1 000	Neutrofilantal ≥ 500 och < 1 000 (1 tillfälle)	Neutrofilantal ≥ 500 och < 1 000 (2 tillfällen)	Neutrofilantal < 500
Rekommenderad dos från och med den 4:e administreringen	80	80	60	60

Dosjustering

Om patienten ges Navelbine 80 mg/m² när neutrofilantalet minskat till under 500/mm³, eller vid mer än ett tillfälle till 500–1 000/mm³, ska administreringen av läkemedlet skjutas upp tills en återhämtning skett, och dosen ska minskas från 80 mg/m² till 60 mg/m²/vecka vid de 3 följande administreringstillfällena.

Neutrofilantal efter den 4:e administreringen med 80 mg/m ² /vecka	Neutrofilantal > 1 000	Neutrofilantal ≥ 500 och < 1 000 (1 tillfälle)	Neutrofilantal ≥ 500 och < 1 000 (2 tillfällen)	Neutrofilantal < 500
Rekommenderad startdos vid nästa administreringstillfälle	80		60	

Dosen kan igen ökas från 60 mg till 80 mg/m²/vecka om neutrofilantalet inte någon gång fallit under 500/mm³ eller vid mer än ett tillfälle till 500–1 000/mm³ under de 3 administreringarna på dosnivån 60 mg/m², enligt samma regler som definierats för de första 3 administreringstillfällena.

I kliniska studier har en oral Navelbinedos om 80 mg/m² visats motsvara en intravenös dos om 30 mg/m², och en oral dos om 60 mg/m² har visats motsvara en intravenös dos om 25 mg/m².

Detta utgör grunden för rekommendationerna om kombinationsbehandling, enligt vilka intravenös och oral administrering alterneras i syfte att underlätta behandlingen för patienten.

Vid kombinationsbehandling anpassas dosen och dosschemat efter behandlingsplanen.

Även för patienter med en kroppsytta $\geq 2 \text{ m}^2$ får den totala dosen Navelbine aldrig överskrida 120 mg/vecka vid dosen 60 mg/m² eller 160 mg/vecka vid dosen 80 mg/m².

Administreringsätt

Navelbine måste absolut intas oralt.

Kapslarna ska sväljas hela med vatten och får inte att sugas eller tuggas sönder. Det rekommenderas att kapslarna tas med mat.

Administrering till äldre

Klinisk erfarenhet har inte visat några betydelsefulla skillnader i respons hos äldre, men risken att vissa av dessa patienter har större känslighet för Navelbine kan inte uteslutas.

Åldern påverkar inte vinorelbins farmakokinetik (se avsnitt 5.2).

Administrering till barn

Säkerhet och effekt för Navelbine hos barn har inte fastställts, och därför rekommenderas inte administrering av läkemedlet till barn.

Administrering till patienter med nedsatt leverfunktion

Navelbine kan ges i standarddosen 60 mg/m²/vecka till patienter med lindrig leverfunktionsnedsättning (bilirubin $< 1,5 \times \text{ULN}$ och ALAT och/eller ASAT $1,5\text{--}2,5 \times \text{ULN}$). Vid måttlig leverfunktionsnedsättning (bilirubin $1,5\text{--}3 \times \text{ULN}$, oavsett ALAT- och ASAT-värdena) ska Navelbine ges i en dos om 50 mg/m²/vecka. Vid svår leverfunktionsnedsättning rekommenderas inte användning av Navelbine, eftersom det inte finns tillräckliga data för att fastställa farmakokinetik, effekt och säkerhet i denna population (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Administrering till patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom den renala utsöndringen är ringa föreligger inga farmakokinetiska skäl för minskning av Navelbinedosen till patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Specifika anvisningar ska följas vid administrering av Navelbine (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot vinorelbin eller andra vinca-alkaloider eller mot något hjälpämne
- Sjukdom som signifikant påverkar absorptionen
- Tidigare, betydande kirurgisk resektion av magsäck eller tunntarm
- Neutrofilantal $< 1\,500/\text{mm}^3$ eller pågående eller nyligen (inom 2 veckor) genomgången svår infektion
- Trombocytantal $< 100\,000/\text{mm}^3$
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Patienter som behöver långtidsbehandling med syrgas
- Samtidig vaccination mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Läkare som förskriver Navelbine ska ha erfarenhet av kemoterapi och ha möjlighet att övervaka effekterna av cytotoxiska läkemedel.

Om patienten av misstag tuggat eller sugit på kapseln så att den gått sönder är vätskan i kapseln irriterande. Munnen ska sköljas, helst med vanlig koksaltlösning eller alternativt med vatten.

Om en Navelbinekapsel gått av eller på annat sätt skadats är vätskan i den irriterande och kan därför orsaka skador vid kontakt med hud, slemhinnor eller ögon. Skadade kapslar får inte sväljas utan ska återlämnas till apoteket eller till läkaren för att kasseras på korrekt sätt. Om kontakt med sådana kapslar ändå sker ska området omedelbart sköljas omsorgsfullt, helst med vanlig koksaltlösning eller alternativt med vatten.

Om kräkning förekommer inom några timmar efter intag av läkemedlet får upprepad administrering av samma dos inte ske. Understödjande behandling med exempelvis 5HT₃-antagonister (t.ex. ondansetron, granisetron) kan minska risken för denna effekt (se avsnitt 4.5).

I samband med användning av Navelbine mjuka kapslar förekommer mer illamående och kräkningar än vid intravenös administrering. Profylaktisk behandling med antiemetika rekommenderas.

Eftersom läkemedlet innehåller sorbitol bör patienter med sällsynt, hereditär fruktosintolerans inte ta kapslarna.

Detta läkemedel innehåller små mängde etanol (alkohol), mindre än 100 mg per dos.

Blodvärdena ska kontrolleras noggrant under behandlingen (bestämning av hemoglobinvärde samt leukocyt-, neutrofil- och trombocytantal i samband med varje administreringstillfälle).

Doseringen ska fastställas på basis av patientens hematologiska status.

- Om neutrofilantalet är under 1 500/mm³ och/eller trombocytantalet är under 100 000 /mm³ måste behandlingen skjutas upp tills patientens tillstånd normaliserats.
- För dosökning från 60 till 80 mg/m²/vecka efter den tredje administreringen, se avsnitt 4.2.
- Om neutrofilantalet är under 500/mm³, eller vid mer än ett tillfälle 500–1 000/mm³, vid användning av Navelbine i dosen 80 mg/m² ska administreringen inte bara skjutas upp, utan dosen ska också minskas till 60 mg/m² per vecka. Det är möjligt att igen öka dosen från 60 mg till 80 mg/m² per vecka, se avsnitt 4.2.

I kliniska prövningar, där behandlingen inleddes med dosen 80 mg/m², uppstod mycket svåra neutropena komplikationer hos några patienter, vilket också innefattade patienter med dåligt allmäntillstånd. Därför rekommenderas en startdos på 60 mg/m², som ökas till 80 mg/m² om patienten tolererar dosen i fråga, såsom beskrivits i avsnitt 4.2.

Om patienten uppvisar tecken eller symtom som tyder på en infektion ska situationen utredas omedelbart.

Försiktighet

Särskild försiktighet ska iaktas vid förskrivning av Navelbine till patienter som haft ischemisk hjärtsjukdom (se avsnitt 4.8) eller dåligt allmäntillstånd.

Navelbine får inte ges samtidigt som strålbehandling om strålområdet innefattar levern.

Användning av detta läkemedel är kontraindicerat särskilt vid vaccination mot gula febern, och administrering i kombination med andra levande försvagade vacciner rekommenderas inte. Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av Navelbine och starka hämmare eller inducerare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5), och det rekommenderas inte att läkemedlet används samtidigt med fenytoin (eller andra cytotoxiska ämnen) eller itraconazol (eller andra vinca-alkaloider).

Oralt administrerat Navelbine har studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion med följande doseringar:

- 60 mg/m² hos patienter med lindrig leverfunktionsnedsättning (bilirubin < 1,5 x ULN och ALAT och/eller ASAT 1,5–2,5 x ULN).
- 50 mg/m² hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (bilirubin 1,5– 3 x ULN, oavsett ALAT- och ASAT-värdena).

Vinorelbins säkerhet och farmakokinetik förändrades inte hos dessa patienter vid dessa doseringar. Oralt administrerat Navelbine har inte studerats hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning, och därför rekommenderas inte användning av läkemedlet till dessa patienter (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Eftersom den renala utsöndringen är ringa föreligger inga farmakokinetiska skäl för minskning av Navelbinedosen till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Detta läkemedel (Navelbine 20 mg, 30 mg, 80 mg) innehåller 5,36 mg, 8,11 mg respektive 14,91 mg sorbitol per kapsel.

Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födoingrediens av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

Detta läkemedel (Navelbine 20 mg, 30 mg, 80 mg) innehåller 5 mg, 7,5 mg respektive 20 mg alkohol (etanol) per kapsel.

Mängden i en kapsel av detta läkemedel motsvarar mindre än 1 ml öl eller 1 ml vin.

Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner som är gemensamma för alla cytostatika:

På grund av den ökade trombosrisken i samband med tumörer är behandling med antikoagulantia vanligt förekommande. De stora individuella skillnaderna i koagulation vid sjukdom samt risken för interaktioner mellan orala antikoagulantia och cancerläkemedel kräver en ökad monitorering av INR-värdena om behandling med orala antikoagulantia ges.

- Samtidig användning är kontraindicerad:

Vaccin mot gula febern: risk för generaliserad fatal vaccinsjukdom.

- Samtidig användning rekommenderas inte:

Levande försvagade vacciner (med undantag av vaccin mot gula febern; samtidig användning av detta vaccin är kontraindicerad): risk för generaliserad, eventuellt dödlig vaccinsjukdom. Risken är förhöjd hos patienter vars immunförsvar sedan tidigare är försvagat till följd av en underliggande sjukdom. Användning av ett inaktiverat vaccin rekommenderas, om ett sådant finns att tillgå (poliomyelit).

Fenytoin: förvärrade kramper på grund av att cytostatikumet minskar absorptionen av fenytoin i magtarmkanalen; risk för att fenytoin orsakar ökad levermetabolism av cytostatikumet och därmed minskad effekt.

- Att beakta vid samtidig användning:

Ciklosporin, takrolimus: kraftigare immunsuppression och risk för lymfoproliferation.

Interaktioner som är specifika för vinca-alkaloider:

- Samtidig användning rekommenderas inte:

Itrakonazol: ökning av neurotoxiciteten av vinca-alkaloider på grund av minskad levermetabolism.

- Att beakta vid samtidig användning:

Mitomycin C: risken för bronkkonstriktion och andnöd är förhöjd, och i sällsynta fall har interstitiell pneumoni observerats.

Då det är känt att vinca-alkaloider är substrat för P-glykoproteiner, och då inga specifika studier har utförts, ska försiktighet iakttas om Navelbine ges samtidigt med ämnen som kraftigt påverkar membrantransportören i fråga.

Interaktioner som är specifika för vinorelbin:

Samtidig användning av Navelbine och andra benmärgstoxiska läkemedel förvärrar sannolikt biverkningarna som orsakas av myelosuppressionen. Användning av Navelbine och cisplatin under flera behandlingscykler är inte associerat med farmakokinetiska interaktioner. Förekomsten av granulocytopeni var dock högre vid användning av Navelbine i kombination med cisplatin än vid behandling med enbart Navelbine.

Inga kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska interaktioner observerades när Navelbine kombinerades med ett flertal andra kemoterapeutika (paklitaxel, docetaxel, kapecitabin, oralt cyklofosamid).

Då vinorelbin i huvudsak metaboliseras via CYP3A4 kan kombinationsbehandling med starka hämmare av detta isoenzym (t.ex. ketokonazol, itraconazol) öka koncentrationen av vinorelbin i blodet, medan kombinationsbehandling med starka inducerare av detta isoenzym (t.ex. rifampicin, fenytoin) kan minska koncentrationen av vinorelbin i blodet.

Antiemetika såsom 5HT₃-antagonister (t.ex. ondansetron, granisetron) påverkar inte farmakokinetiken för Navelbine kapslar (se avsnitt 4.4).

Tecken på en ökad risk för neutropeni grad 3/4 sågs i en klinisk fas I-studie där intravenöst vinorelbin och lapatinib kombinerades. I denna studie var den rekommenderade dosen av intravenöst administrerat vinorelbin 22,5 mg/m² på dag 1 och dag 8 i ett 3 veckors schema, och dygnsdosen av lapatinib var 1 000 mg. Denna typ av kombination ska ges med försiktighet.

Mat påverkar inte farmakokinetiken för vinorelbin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data från användningen av vinorelbin under graviditet. Djurstudier har visat embryotoxicitet och teratogenicitet (se avsnitt 5.3). På basis av resultaten från djurstudier och läkemedlets farmakologiska verkningsmekanism kan användning av läkemedlet vara förknippat med en risk för embryo- och fostermissbildningar.

Navelbine skall därför användas under graviditet endast om de förväntade fördelarna med behandlingen klart överväger de potentiella riskerna. Om en patient blir gravid under behandlingen ska hon informeras om riskerna för embryot/fostret, och hennes tillstånd ska följas noga. Möjligheten till genetisk rådgivning ska övervägas.

Kvinnor i fertil ålder/preventivmetoder hos män och kvinnor

På grund av vinorelbins genotoxiska potential (se avsnitt 5.3) ska kvinnor i fertil ålder använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med vinorelbin och i 7 månader efter behandlingen.

Män ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med vinorelbin och i 4 månader efter behandlingen.

Eftersom vinorelbin är genotoxiskt rekommenderas också genetisk rådgivning för dem som önskar bli gravida efter behandlingen.

Amning

Det är okänt om vinorelbin utsöndras i bröstmjolk. Utsöndring av vinorelbin i bröstmjolk har inte undersökts i djurstudier. En risk för spädbarnet kan inte uteslutas, och därför ska amning avbrytas innan behandling med Navelbine inleds (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Män som behandlas med Navelbine avråds från att skaffa barn under behandlingen och i 4 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.3). Möjligheten till nedfrysning av spermier bör utredas före behandlingen, eftersom vinorelbinbehandling kan orsaka bestående infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av läkemedlets effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts, men baserat på den farmakodynamiska profilen påverkar vinorelbin inte förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter som får behandling med vinorelbin bör dock iaktta försiktighet med anledning av vissa av läkemedlets biverkningar (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Den rapporterade totala frekvensen av biverkningar fastställdes i kliniska studier med 316 patienter (132 patienter med icke-småcellig lungcancer och 184 patienter med bröstcancer). Patienterna fick Navelbine enligt behandlingsrekommendationen (först tre administreringar med 60 mg/m²/vecka och därefter 80 mg/m²/vecka).

Biverkningarna presenteras nedan enligt organsystem och frekvens.

Nya biverkningar poolade efter marknadsintroduktionen och från kliniska prövningar har lagts till enligt MedDRA-klassificeringen, med frekvensen ”ingen känd frekvens”.

Biverkningarna beskrevs utifrån NCI:s toxicitetskriterier.

Mycket vanliga	≥ 1/10
Vanliga	≥ 1/100, < 1/10
Mindre vanliga	≥ 1/1 000, < 1/100
Sällsynta	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Mycket sällsynta	< 1/10 000
Ingen känd frekvens	Biverkningar efter marknadsintroduktion

Biverkningar som rapporterats med Navelbine mjuka kapslar:

Erfarenheter före marknadsintroduktion:

De vanligaste rapporterade biverkningarna var benmärgsdysfunktion med neutropeni, anemi och trombocytopeni, gastrointestinal toxicitet med illamående, kräkningar, diarré, stomatit och förstoppning. Rapporter om trötthet och feber inkom också ofta.

Erfarenheter efter marknadsintroduktion:

Navelbine mjuka kapslar används som monoterapi eller i kombination med andra kemoterapeutika såsom cisplatin och kapecitabin.

De vanligaste biverkningarna på basis av erfarenheterna efter marknadsintroduktion berör följande organklasser: ”Blodet och lymfsystemet”, ”Magtarmkanalen” och ”Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe”. Detta överensstämmer med erfarenheterna som erhållits före marknadsintroduktion.

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga: Bakterie-, virus- eller svampinfektioner utan neutropeni i olika organ, G1–4: 12,7 %; G3–4: 4,4 %.

Vanliga: Bakterie-, virus- eller svampinfektioner till följd av benmärgsdepression och/eller nedsatt immunförsvar (neutropena infektioner) är vanligtvis reversibla med lämplig behandling. Neutropen infektion G3–4: 3,5 %.

Ingen känd frekvens: Neutropen sepsis. Komplicerad sepsis, i vissa fall med dödlig utgång. Svår sepsis, ibland förenad med annan organskada. Septikemi.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: Benmärgsdepression, som vanligen leder till neutropeni G1–4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G4: 25,9 %, är reversibel och är den dosbegränsande toxiciteten.

Leukopeni: G1–4: 70,6 %, G3: 24,7 %, G4: 6 %.

Anemi G1–4: 67,4 %; G3–4: 3,8 %.

Trombocytopeni G1–2: 10,8 %.

Vanliga: Neutropeni G4 förenad med febril neutropeni med feber över 38 °C: 2,8 % av patienterna.

Ingen känd frekvens: Trombocytopeni G3–4. Pancytopeni.

Endokrina systemet

Ingen känd frekvens: Avvikande utsöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH).

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: Aptitlöshet G1–4: 38,6 %; G3–4: 4,1 %.

Ingen känd frekvens: Svår hyponatremi.

Psykiatriska sjukdomar

Vanliga: Insomni G1–2: 2,8 %.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Neurosensoriska rubbningar G1–2: 11,1 % var vanligen begränsade till förlust av senreflexer och var sällan svåra.

Vanliga: Neuromotoriska rubbningar G1–4: 9,2 %; G3–4: 1,3 %.

Huvudvärk: G1–4: 4,1 %, G3–4: 0,6 %.

Yrsel: G1–4: 6 %; G3–4: 0,6 %.

Smakstörningar: G1–2: 3,8 %.

Mindre vanliga: Ataxi G3: 0,3 %.

Ingen känd frekvens: Posteriot reversibelt encefalopatisyndrom.

Ögon

Vanliga: Synnedsättning G1–2: 1,3 %

Hjärtsjukdomar

Mindre vanliga: Hjärtsvikt och rytmrubbningar.

Ingen känd frekvens: Hjärtinfarkt hos patienter med hjärtsjukdomar i anamnesen eller kardiella riskfaktorer.

Vaskulära sjukdomar

Vanliga: Hypertension G1–4: 2,5 %; G3–4: 0,3 %; hypotension G1–4: 2,2 %; G3–4: 0,6 %.

Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar

Vanliga: Dyspné G1–4: 2,8 %; G3–4: 0,3 %. Hosta: G1–2: 2,8 %

Ingen känd frekvens: Lungemboli

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående G1–4: 74,7 %; G3–4: 7,3 %; kräkningar G1–4: 54,7 %; G3–4: 6,3 %; understödjande behandling (såsom perorala setroner) kan minska illamående och kräkningar.

Diarré G1–4: 49,7 %; G3–4: 5,7 %;

Stomatit G1–4: 10,4 %; G3–4: 0,9 %.

Magsmärtor: G1–4: 14,2 %

Förstoppning G1–4: 19 %; G3–4: 0,9 %

Laxermedel kan vara till nytta för patienter med förstoppning i anamnesen och/eller som i samband med behandlingen fått morfin eller morfinliknande läkemedel.

Magbesvär: G1–4: 11,7 %

Vanliga: Esofagit G1–3: 3,8 %; G3: 0,3 %

Dysfagi: G1–2: 2,3 %

Mindre vanliga: Paralytisk ileus G3–4: 0,9 % (undantagsvis fatal). Behandlingen kan eventuellt återupptas när tarmfunktionen normaliserats.

Ingen känd frekvens: Gastrointestinal blödning

Lever och gallvägar

Vanliga: Hepatisk dysfunktion G1–2: 1,3 %

Ingen känd frekvens: Övergående förhöjningar av leverfunktionsvärden.

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: Alopeci kan förekomma och är vanligtvis lindrig, G1–2: 29,4 %.

Vanliga: Hudreaktioner G1–2: 5,7 %.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Artralgi, inklusive smärta i käken, myalgi G1–4: 7 %, G3–4: 0,3 %.

Njurar och urinvägar

Vanliga: Dysuri G1–2: 1,6 %

Andra urogenitala symtom G1–2: 1,9 %

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe

Mycket vanliga: Trötthet/allmän sjukdomskänsla G1–4: 36,7 %; G3–4: 8,5 %;

Feber G1–4: 13,0 %, G3–4: 12,1 %.

Vanliga: Smärta, även vid tumörstället G1–4: 3,8 %, G3–4: 0,6 %. Frossa G1–2: 3,8 %.

Utredningar

Mycket vanliga: Viktminskning G1–4: 25 %, G3–4: 0,3 %.

Vanliga: Viktökning G1–2: 1,3 %.

Dessutom har följande biverkningar rapporterats när Navelbine har administrerats intravenöst: systemiska allergiska reaktioner, svåra parestesier, svaghet i de nedre extremiteterna, rytmrubbningar, rodnad, kalla extremiteter, synkope, angina pectoris, bronkospasm, interstitiell lungsjukdom, pankreatit, palmoplantar erythrodysestesisyndrom.

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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser av Navelbine kapslar kan resultera i benmärgshypoplasi, ibland förenad med infektion, feber, paralytisk ileus och hepatisk dysfunktion.

Brådskande behandling

Generell understödande behandling utöver blodtransfusion, behandling med tillväxtfaktorer och bredspektrumantibiotika ska sättas in enligt bedömning av läkare. Noggrann kontroll av leverfunktionen rekommenderas.

Antidot

Det finns ingen känd antidot för Navelbine.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: vinca-alkaloider och analoger, ATC-kod: L01CA04

Vinorelbin är ett antineoplastiskt läkemedel som tillhör gruppen vinca-alkaloider, men till skillnad från andra vinca-alkaloider har vinorelbins catharantindel modifierats strukturellt. På molekylärnivå påverkar vinorelbin tubulinets dynamiska jämvikt i cellernas mikrotubuli. Det hämmar polymerisering av tubulin och binder i första hand till mitotiska mikrotubuli och påverkar axonala mikrotubuli endast vid höga koncentrationer. Vinorelbins spiraliserande effekt på tubulin är mindre än den med vinkristin. Vinorelbin blockerar mitosen i G2-M-fasen och orsakar celldöd i interfasen eller vid påföljande mitos.

Säkerhet och effekt för Navelbine för barn har inte fastställts. Ingen klinisk effekt observerades med intravenöst vinorelbin i två fas II-studier utan kontrollgrupp med 33 respektive 46 pediatrika patienter med återkommande solida tumörer, bl.a. rabdomyosarkom, andra mjukdelssarkom, Ewings sarkom, liposarkom, synovialt sarkom, fibrosarkom, cancer i centrala nervsystemet, osteosarkom eller neuroblastom. De använda doserna var 30–33,75 mg/m² på dag 1 och dag 8 var 3:e vecka eller 1 gång i veckan i 6 veckor var 8:e vecka. Toxiciteten var liknande som hos vuxna (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vinorelbins farmakokinetiska parametrar har analyserats i blod.

Absorption

Efter oral administrering absorberas vinorelbin snabbt, och T_{\max} uppnås inom 1,5–3 timmar, med en maximal blodkoncentration (C_{\max}) på cirka 130 ng/ml efter en dos om 80 mg/m². Den absoluta biotillgängligheten är cirka 40 %, och samtidigt födointag påverkar inte exponeringen för vinorelbin.

Oralt administrerat vinorelbin i doser om 60 respektive 80 mg/m² resulterar i lika stora koncentrationer i blodet som vid intravenös administrering av 25 respektive 30 mg/m².

Exponeringen för vinorelbin i blod ökar proportionellt med dosen upp till 100 mg/m². Den inter-individuella variabiliteten i exponering är jämförbar efter intravenös respektive oral administrering.

Distribution

Distributionsvolymen (V_d) vid *steady state* är stor, i genomsnitt 21,2 l/kg⁻¹ (intervall: 7,5–39,7 l/kg⁻¹), vilket tyder på omfattande vävnadsdistribution.

Plasmaproteinbindningen är ringa (13,5 %). Vinorelbin binder starkt till blodkroppar, framför allt till trombocyter (78 %).

Vinorelbin ansamlas i betydande grad i lungorna: lungbiopsier visade på koncentrationer som var upp till 300 gånger högre än i serum. Vinorelbin återfinns inte i centrala nervsystemet.

Metabolism

Alla vinorelbins metaboliter bildas av cytokrom P450-systemets isoenzym CYP3A4, förutom 4-O-deacetylvinorelbin som troligen bildas av karboxylesteraser. 4-O-deacetylvinorelbin är den enda aktiva metaboliten och den huvudsakliga metaboliten i blod.

Varken sulfat- eller glukuronidkonjugat har observerats.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för vinorelbin i eliminationsfasen är cirka 40 timmar. Bloodclearance är högt, 0,72 l/h/kg (intervall 0,32–1,26 l/h/kg), vilket är nästan i samma storleksordning som det hepatiska blodflödet.

Utsöndringen i urin är ringa (< 5 % av administrerad dos) och består främst av oförändrat vinorelbin. Utsöndring via gallan är den huvudsakliga eliminationsvägen både för oförändrat vinorelbin, som är den huvudsakliga utsöndrade föreningen, och för dess metaboliter.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion:

Effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för vinorelbin har inte undersökts. Dosminskning vid njurfunktionsnedsättning behövs inte, eftersom den renala eliminationen är ringa.

Farmakokinetiken för oralt administrerat vinorelbin ändrades inte vid lindrig leverfunktionsnedsättning (bilirubin < 1,5 x ULN och ASAT och/eller ALAT 1,5–2,5 x ULN) och en dos om 60 mg/m² och inte heller vid måttlig leverfunktionsnedsättning (bilirubin 1,5–3 x ULN, oavsett ASAT- och ALAT-värdena) och en dos om 50 mg/m². Navelbine rekommenderas inte till patienter med svår leverfunktionsnedsättning, då inga data finns tillgängliga (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Äldre patienter

En studie med äldre patienter (≥ 70 år) med icke-småcellig lungcancer visade att åldern inte har någon inverkan på vinorelbins farmakokinetik. Eftersom äldre patienter är sköra ska försiktighet dock iakttas när dosen av Navelbine kapslar ökas (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Ett klart samband har påvisats mellan blodkoncentrationerna och minskning av leukocyter eller PMN-celler.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Potentiell mutagenicitet och karcinogenicitet

Vinorelbins inverkan på kärnspolen under mitosen kan leda till felaktig delning av kromosomer. I djurstudier orsakade vinorelbin aneuploidi och polyploidi vid intravenös administrering. Därför kan det antas att Navelbine kan ha mutagena effekter (tecken på aneuploidi) också hos människa.

Resultaten från karcinogenicitetsstudier, där vinorelbin gavs intravenöst endast en gång varannan vecka för att undvika toxiska effekter av läkemedlet, var negativa.

Reproduktionstoxicitet

I reproduktionsstudier på djur var vinorelbin både embryo- och fetotoxiskt samt teratogent. Dosnivån där inga biverkningar observerades hos råttor var 0,26 mg/kg var 3:e dag. I peri-/postnatala studier på råttor med intravenösa doser på 1,0 mg/kg var 3:e dag observerades långsammare viktökning hos ungarna fram till den 7:e levnadsveckan.

Säkerhet

Inga hemodynamiska effekter observerades hos hundar som fick vinorelbin i maximalt tolererad dos, 0,75 mg/kg. Endast mindre, icke-betydande repolarisationsstörningar observerades, liksom med andra undersökta vinca-alkaloider.

Inga effekter på hjärtkärlets system observerades i en 39 veckor lång studie på apor som upprepade gånger fick vinorelbin i en dos om 2 mg/kg.

Akut toxicitet

Symtom på överdos i djurstudier omfattade håravfall, onormalt beteende (trötthet, dåsigheit), lesioner i lungvävnaden, viktnedgång och olika grader av benmärgshypoplasi.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Lösning i kapseln:

- Vattenfri etanol
- Renat vatten
- Glycerol
- Makrogol 400.

Kapselskal:

- Gelatin
- Glycerol 85 %
- Anidrisorb 85/70 (innehåller sorbitol [E420], 1,4-sorbitan, mannitol [E421], polyoler)
- Titanidioxid (E171), röd järnoxid (E172) (*beroende på styrka*), gul järnoxid (E172) (*beroende på styrka*)
- Medellångkedjiga triglycerider
- PHOSPHAL 53 MCT (innehåller fosfatidylkolin, glycerider).

Ätbar tryckfärg:

- Karminsyra (E120)
- Natriumhydroxid

- Aluminiumkloridhexahydrat
- Hypromellos
- Propylenglykol (E1520).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Hållbarheten som anges på läkemedelsförpackningen är 36 månader för Navelbine 20 mg och 30 mg mjuka kapslar.

Hållbarheten som anges på läkemedelsförpackningen är 2 år för Navelbine 80 mg mjuka kapslar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Förvaras originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisters (PVC/PVDC/aluminium), ”peel-push”-folie.

Ett blister innehåller 1 Navelbine 20 mg kapsel eller

Ett blister innehåller 1 Navelbine 30 mg kapsel eller

Ett blister innehåller 1 Navelbine 80 mg kapsel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Av säkerhetsskäl måste överblivna kapslar returneras till sjukhuset eller apoteket för kassering enligt gällande anvisningar för cytostatika.

Försiktighetsåtgärder, se avsnitt 4.4, Varningar och försiktighet.

Anvisningar för öppning av blister:

1. Klipp med en sax längs den svarta linjen på blisteret.
2. Dra av den mjuka plastfolien.
3. Tryck ut kapseln genom aluminiumfolien.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pierre Fabre Pharma Norden AB
Karlavägen 108
115 26 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 15882

30 mg: 15883

80 mg: 15885

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

19.02.2001

11. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.02.2024