

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vinorelbin ”Ebewe” 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vinorelbiini 10 mg/ml (tartraattina)

1 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 10 mg vinorelbiiniä (tartraattina)

5 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 50 mg vinorelbiiniä (tartraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vinorelbiiniä käytetään:

- Ei-pienisoluisen keuhkosyövän (vaiheet 3 ja 4) hoitoon
- Monoterapiana metastasoituneen rintasyövän (vaihe 4) hoitoon, kun antrasykliiniä ja taksaania sisältävä solunsalpaajahoito on epäonnistunut tai ei sovi potilaalle.

4.2 Annostus ja antotapa

Vain laskimoon asianmukaisen laimennuksen jälkeen.

Vinorelbin ”Ebewe” -valmistetta tulee antaa solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Vinorelbiinin intratekaalinen anto voi johtaa kuolemaan.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Vinorelbin ”Ebewe” voidaan antaa hitaana bolusinjektiona (5–10 minuuttia) sen jälkeen, kun se on laimennettu 20–50 ml:aan fysiologista suolaliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Vinorelbin ”Ebewe” voidaan antaa myös nopeana infusiona (20–30 minuuttia) sen jälkeen, kun se on laimennettu 125 ml:aan fysiologista suolaliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Lääkkeen annon jälkeen laskimo on aina huuhdeltava vähintään 250 ml:n isotonisella liuosinfuusiolla.

Ei-pienisoluisen keuhkosyöpä: Monoterapiassa tavallinen annos on 25–30 mg/m² kerran viikossa. Jos käytetään useita sytostaatteja, annos ja antoaikataulu riippuvat protokollasta. Samaa tavallista annosta (25–30 mg/m²) voidaan käyttää, mutta antokertojen määrää tulee vähentää siten, että lääkettä annetaan esimerkiksi joka kolmas viikko päivinä 1 ja 5 tai päivinä 1 ja 8.

Pitkälle edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä:

Tavallinen annos on 25–30 mg/m² kerran viikossa.

Suurin siedetty annos yhtä antokertaa kohti: 35,4 mg/m².

Anto iäkkäille potilaille

Kliinisessä kokemuksessa ei ole havaittu vasteeseen liittyviä olennaisia eroja iäkkäillä potilailla, vaikka joidenkin iäkkäiden potilaiden tavanomaista suurempaa herkkyyttä ei voida poissulkea. Ikä ei muuta vinorelbiniin farmakokinetiikkaa.

Pediatriset potilaat

Vinorelbin ”Ebewe” -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu, joten käyttöä ei suositella.

Maksan vajaatoiminta

Vinorelbiinin farmakokinetiikassa ei tapahdu muutoksia potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Varotoimenpiteenä suositellaan kuitenkin tavanomaista pienemmän annoksen käyttöä (20 mg/m²) ja maksaparametrien tarkkaa seuranta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Vinorelbiinin erittyminen munuaisteitse on vähäistä, joten vinorelbiiniannoksen pienentämiseen ei ole munuaisten vajaatoimintapotilailla farmakokineettistä tarvetta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Neutrofiiligranulosyytit < 1500/mm³ tai vakava samanaikainen tai 2 edeltävän viikon aikana ilmennyt infektio
- Trombosyytit < 100 000/mm³
- Imetys on keskeytettävä vinorelbiinihoidon ajaksi (ks. kohta 4.6)
- Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityiset varoitukset

Vinorelbiini on annettava kemoterapian käytössä kokeneen lääkärin valvonnassa.

Vain laskimonsisäiseen käyttöön.

Hoitoon tulee liittyä huolellinen veriarvojen seuranta (hemoglobiini sekä leukosyytti-, neutrofiili- ja trombosyytti- arvot tulee määrittää ennen jokaisa infuusiota), sillä hematopoeettisen järjestelmän esto on yksi vinorelbiinihoidon suurimmista riskeistä.

Annos on määritettävä hematologisen statuksen perusteella.

- Neutropenia on tärkein annosta rajoittava haittavaikutus. Tämä vaikutus ei ole kertyvä, sen huippu ilmenee 7-14 päivää lääkkeen antamisen jälkeen ja vaikutus korjaantuu nopeasti 5-7 päivässä. Jos neutrofiiligranulosyytti-arvo on < 1500/mm³ ja/tai trombosyytti-arvo on < 100 000/mm³, tulee hoito keskeyttää kunnes tilanne on korjaantunut.
- Jos potilaalla on infektioon viittaavia merkkejä ja oireita, on hänet tutkittava välittömästi.
- Interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu tavanomaista useammin japanilaisilla ihmisillä. Tässä erityisryhmässä on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Erityiset käyttöä koskevat varotoimet

- Erityistä varovaisuutta on syytä noudattaa, jos potilaalla on anamneesissa iskeeminen sydänsairaus (ks. kohta 4.8).

- Vinorelbiniin farmakokinetiikassa ei tapahdu muutoksia potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Katso kohdasta 4.2 ohjeet annoksen muuttamisesta tässä potilasryhmässä.
- Koska lääke erittyy vain vähän munuaisten kautta, vinorelbiniannoksen muuttamiselle munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole perusteita. Ks. kohta 4.2.
- Vinorelbin ”Ebewe” -valmistetta ei tule antaa potilaille, jotka samanaikaisesti saavat sädehoitoa maksan alueelle.
- Vinorelbin ”Ebewe” -valmisteen joutumista silmiin tulee ehdottomasti välttää, sillä se voi aiheuttaa vaikeaa ärsytystä ja jopa sarveiskalvon haavaumia, jos liuos ruiskutetaan paineella. Jos liuosta joutuu silmään, silmä tulee huuhdella välittömästi fysiologisella suolaliuksella. Silmälääkəriin tulee ottaa yhteyttä.
- Voimakkaat CYP3A4:n estäjät tai indusorit saattavat vaikuttaa vinorelbiniipitoisuuksiin, joten varovaisuutta on syytä noudattaa (ks. kohta 4.5 Eryyisesti vinorelbiniin liittyvät yhteisvaikutukset), ja sen samanaikaista käyttöä fenytoiiniin (kuten kaikkien sytostaattisten aineiden) ja itrakonatsolin (kuten kaikkien vinka-alkaloidien) kanssa ei suositella.
- Tätä valmistetta ei yleensä suositella käytettäväksi samanaikaisesti eläviä, heikennettyjä mikrobeja sisältävien rokotteiden kanssa. Eryyisesti käyttö keltakuumerokotteen kanssa on vasta-aiheista.
- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä koko hoidon ajan ja vielä 7 kuukauden ajan hoidon jälkeen (ks. kohta 4.6). Tietoa raskaudesta, imetyksestä ja hedelmällisyydestä, ks. kohta 4.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kaikille solunsalpaajille yhteiset yhteisvaikutukset:

Tromboottisen riskin vuoksi antikoagulaatiohoito on usein välttämätöntä. Veren hyytymisessä on suuria yksilökohtaisia eroja tautien aikana, ja suun kautta otettavien antikoagulanttien ja solunsalpaajahoidon välillä voi olla yhteisvaikutuksia. INR-arvoa (International Normalised Ratio) on seurattava tavallista tiiviimmin.

- Samanaikainen käyttö vasta-aiheista:

Keltakuumerokotteen käyttö on vasta-aiheista, sillä se voi aiheuttaa fataalin systeemisen tilan (ks. kohta 4.3).

- Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Eläviä, heikennettyjä mikrobeja sisältävien rokotteiden (keltakuumerokotteen osalta katso kohta ”Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista”) samanaikaista käyttöä ei suositella mahdollisesti fataalin systeemisen tilan takia. Tämä

riski on suurempi potilailla, joiden perussairaus on jo heikentänyt immuunijärjestelmän toimintaa. Mikäli inaktivoituja rokotteita on saatavana (esim. poliomyeliitti), niitä tulee käyttää (ks. kohta 4.4).

Fenytoiinin samanaikaiseen käyttöön vinorelbiinin kanssa liittyy kouristuskohtausten pahenemisriski, joka johtuu fenytoiinin imeytymisen heikkenemisestä, sekä sytostaatin tehon heikkenemisriski fenytoiinin maksametabolian indusoivan vaikutuksen vuoksi. Tätä yhdistelmää ei suositella.

- Samanaikaista käyttöä harkittava:

Siklosporiini, takrolimuusi: Immuunipuolustuksen liiallinen heikkeneminen ja lymfoproliferaation riski.

Erityisesti vinka-alkaloideihin liittyvät yhteisvaikutukset:

- Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Itrakonatsoli: Vinka-alkaloidien suurentunut neurotoksisuus niiden maksametabolian vähenemisen vuoksi.

- Samanaikaista käyttöä harkittava:

Vinka-alkaloidien ja mitomysiini C:n samanaikainen käyttö suurentaa bronkospasmin ja hengenahdistuksen riskiä. Joissakin harvinaisissa tapauksissa todettiin interstitiaalipneumoniaa.

Koska vinka-alkaloidit ovat tunnettuja P-glykoproteiinin substraatteja, vinorelbiinin yhdistämisessä tämän membraanikuljettajan kanssa on noudatettava varovaisuutta, sillä erityisesti tätä yhdistelmää koskevaa tutkimusta ei ole olemassa.

Erityisesti vinorelbiiniin liittyvät yhteisvaikutukset:

Vinorelbiinin ja muiden tunnetusti luuydintoksisien lääkeaineiden yhteiskäyttö todennäköisesti suurentaa myelosuppressiivisten haittavaikutusten riskiä.

Vinorelbiini metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin vaikutuksesta, joten tämän isoentsyymin indusorien (esim. fenytoiini, fenobarbitaali, rifampisiini, karbamatsepiini, mäkikuisma) tai estäjien (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, HIV-proteaasineistäjät, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tai pienentää veren vinorelbiinipitoisuuksia.

Sisplatiinin ja vinorelbiinin yhdistelmällä (erittäin yleinen yhdistelmä) ei ole vinorelbiinin farmakologisiin parametreihin kohdistuvia yhteisvaikutuksia useiden hoitosykliden aikana. Vinorelbiinin ja sisplatiinin yhdistelmää käyttävillä potilailla on kuitenkin ilmoitettu enemmän granulosityopeniaa kuin potilailla, jotka käyttävät pelkkää vinorelbiiniä.

Asteen 3/4 neutropenian ilmaantuvuuden on ehdotettu lisääntyvän laskimoon annettavan vinorelbiinin ja lapatinibin kanssa eräässä vaiheen I kliinisessä tutkimuksessa. Kyseisessä tutkimuksessa vinorelbiinin laskimoon annettavan muodon suositeltava annos 3 viikon tutkimuksen päivänä 1 ja päivänä 8 oli 22,5 mg/m² käytettynä yhdessä päivittäin annettavan lapatinibin 1 000 mg kanssa. Tätä yhdistelmää on käytettävä varoen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Vinorelbiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa vinorelbiini aiheutti alkiotoksisuutta ja sikiökuolemia ja oli teratogeeninen (ks. kohta 5.3). Eläinkokeiden tulosten ja lääkevalmisteen farmakologisen vaikutuksen perusteella on olemassa alkio- ja sikiöpämuodostumien mahdollinen riski.

Tätä valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana, elleivät odotettavissa olevat hyödyt ylitä mahdollisia riskejä selvästi.

Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hänelle on kerrottava syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä, ja hänen tilaansa on seurattava huolellisesti. Myös perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuutta tulee harkita.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset:

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä Vinorelbin ”Ebewe” -hoidon aikana ja 7 kuukauden ajan sen päättymisestä sekä kerrottava lääkärille, jos raskaus pääsee alkamaan.

Imetys:

Vinorelbiinin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa. Vinorelbiinin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläinkokeissa. Sen vuoksi ei voida sulkea pois imeväiselle aiheutuvaa riskiä, joten imetys on keskeytettävä ennen Vinorelbin ”Ebewe” -hoidon alkamista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys:

Vinorelbiinillä voi olla genotoksisia vaikutuksia. Siksi vinorelbiinihoitoa saavien miesten tulisi välttää lapsen siittämistä hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Sperman ottamisesta talteen on syytä keskustella ennen hoidon alkamista, sillä vinorelbiinihoito saattaa aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, mutta vinorelbiinin farmakodynaamisen profiilin perusteella vinorelbiini ei vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Vinorelbiiniä saavien potilaiden on kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta lääkkeen joidenkin haittavaikutusten vuoksi.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu yksittäistapauksia useammin, on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaisesti. Esiintymistiheys määritetään seuraavasti:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat luuydinsuppressio ja siihen liittyvä neutropenia, anemia, neurologiset häiriöt, ruuansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus ja siihen liittyvä pahoinvointi, oksentelu, suutulehdus ja ummetus, maksan toimintakoearvojen tilapäinen nousu, alopesia ja paikallinen laskimotulehdus.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen saadut raportit muista haittavaikutuksista on luokiteltu esiintymistiheyden osalta MedDRA-luokkaan *Tuntematon*.

Tarkemmat tiedot haittavaikutuksista:

Vaikutukset on kuvailtu WHO:n haittavaikutusluokkien (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) avulla.

Infektiot:

Yleiset:	Lievä tai keskivaikava bakteeri-, virus- tai sieni-infektio eri paikoissa (hengitystiet, virtsatiet, ruuansulatuskanava), korjaantuu yleensä asianmukaisella hoidolla
Melko harvinaiset:	Vaikea sepsis ja muut sisäelinvauriot Sepsis
Hyvin harvinaiset: Tuntematon	Komplisoitunut sepsis, toisinaan kuolemaan johtava Neutropeeninen sepsis, neutropeeninen infektio (G3-4)

Veri ja imukudos:

Hyvin yleiset:	Luuydinsuppressio, joka aiheuttaa pääasiassa neutropeniaa (G3: 24,3 %, G4: 27,8 %); palautuva 5–7 päivässä, ei kumuloidu ajan mittaan. Anemia (G3–4: 7,4 %)
----------------	---

Yleiset: Trombosytopenia (G3–4: 2,5 %), harvoin vaikea
Tuntematon: Febrili neutropenia, pansytopenia, leukopenia (G1-4)

Immuunijärjestelmä:

Yleiset: Allergiset reaktiot (ihoreaktiot, hengitystiereaktiot)
Tuntematon: Systemiset allergiset reaktiot, kuten anafylaksis, anafylaktinen sokki tai anafylaktoidinen reaktio

Umpieritys

Hyvin harvinaiset: Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Harvinaiset: Vaikea hyponatremia
Tuntematon: Ruokahaluttomuus

Hermosto:

Hyvin yleiset: Neurologiset häiriöt (G3–4: 2,7 %), mukaan lukien syvien jännerefleksien heikkeneminen. Alaraajojen heikotus pitkään jatkuneen hoidon yhteydessä.
Melko harvinaiset: Vaikea parestesia, johon liittyy sensorisia ja motorisia häiriöitä (G3–4: < 3 %). Nämä vaikutukset korjautuvat yleensä hoidon lopettamisen jälkeen.
Harvinaiset: Autonomiseen hermostoon kohdistuvat vaikutukset, jotka aiheuttavat suoliston pareesia ja ummetusta. Tila voi joskus harvoin kehittyä paralyyttiseksi ileukseksi (ks. myös 'Ruoansulatuselimistö').
Hyvin harvinaiset: Guillain-Barrén oireyhtymä
Tuntematon: Päänsärky, huimaus, ataksia, posteriorinen reversiibeli enkefalopatiooireyhtymä

Sydän:

Harvinaiset: Iskeeminen sydänsairaus, kuten angina pectoris, EKG:n muutokset, sydäninfarkti, joka voi toisinaan johtaa kuolemaan
Hyvin harvinaiset: Takykardia, sydämentykytys ja sydämen rytmihäiriöt
Tuntematon: Sydämen vajaatoiminta

Verisuonisto

Melko harvinaiset: Hypotensio, hypertensio, punoitus ja ääreisosien kylmyys
Harvinaiset: Vaikea hypotensio, pyörtyminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinaiset: Hengenahdistus, bronkospasmi, aivan kuten muiden vinka-alkaloidien yhteydessä
Harvinaiset: Interstitiaalinen keuhkosairaus (toisinaan kuolemaan johtavaa)
Tuntematon: Yskä (G1-2), keuhkoembolia

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleiset: Ummetus (G3–4: 2,7 %), voi joskus harvoin kehittyä paralyyttiseksi ileukseksi, jos vinorelbiiniä käytetään ainoana lääkkeenä, ja (G3–4: 4,1 %) käytettäessä vinorelbiinin ja muiden kemoterapia-aineiden yhdistelmää.
Pahoinvointi, oksentelu (G1–2: 30,4 % ja G3–4: 2,2 %). Pahoinvointilääkitys voi vähentää näitä haittavaikutuksia.
Suutulehdus (G1–4: 15 % käytettäessä pelkästään vinorelbiiniä), ruokatorvitulehdus.
Yleiset: Ripuli (yleensä lievä tai keskivaikea)
Harvinaiset: Haimatulehdus
Paralyyttinen ileus (ks. myös 'Hermosto'); hoitoa voidaan jatkaa, kun ruoansulatuskanavan normaali toiminta on palautunut.
Tuntematon: Vatsakipu; ruoansulatuskanavan verenvuoto

Maksa ja sappi:

Hyvin yleiset: Poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa (kokonaisbilirubiinin nousu, alkalisen fosfataasin nousu, ASAT-arvon nousu, ALAT-arvon nousu) (G1–2); muutoksia on raportoitu ilman kliinisiä oireita (bilirubiini, alkalinen fosfataasi, ASAT 27,6 %:ssa ja ALAT 29,3 %:ssa)

Tuntematon: Maksan vajaatoiminta

Iho ja ihonalainen kudokset:

Hyvin yleiset: Hiustenlähtö, yleensä lievä (G3–4: 4,1 % käytettäessä vinorelbiniä ainoana kemoterapia-aineena)

Harvinaiset: Ihoreaktiot (yleistyneet ihoreaktiot), kuten ihottuma, kutina, nokkosihottuma

Tuntematon: Käsi-jalkaoireyhtymä, ihon hyperpigmentaatio (serpentiininen supravenoosi hyperpigmentaatio)

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: Lihaskipu, nivelkipu, mukaan lukien leukakipu

Munuaiset ja virtsatie:

Yleiset: Kreatiniiniarvon nousu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin yleiset: Injektiokohdan reaktiot, kuten injektiokohdan punoitus, injektiokohdan polttava kipu, injektiokohdan värimuutokset, laskimotulehdus injektiokohdassa (G3–4: 3,7 % käytettäessä vinorelbiniä ainoana kemoterapia-aineena)

Yleiset: Väsymys, kuume, eri puolilla kehoa esiintyvä kipu kuten rintakipu ja tuumorikohdan kipu, voimattomuus.

Harvinaiset: Injektiokohdan nekroosi. Näitä vaikutuksia voidaan lieventää laskimokanyylin tai katetrin oikealla sijoituksella ja laskimon runsaalla huuhtelulla.

Tuntematon: Vilunväristykset (G1–2)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Oireet

Vinorelbiniin yliannostus voi aiheuttaa luuytimen hypoplasiaa, johon voi joskus liittyä infektio, kuume ja paralyttinen ileus.

Hoito

Yleisten tukitoimien lisäksi potilaalle aloitetaan hoitavan lääkärin arvion mukaan verensiirto, kasvutekijähoito ja laajakirjoinen antibioottihoito.

Vastalääkitys

Vinorelbiniin yliannostukseen ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vinorelbiini on vinka-alkaloidien ryhmään kuuluva solunsalpaaja.

Vinorelbiini estää tubuliinin polymerisaatiota. Se sitoutuu pääasiallisesti mitoottisiin mikrotubuluksiin; aksonimikrotubuluksiin se vaikuttaa vasta suurina pitoisuuksina. Vinorelbiinin tubuliinia spiralisoiva vaikutus on heikompi kuin vinkristiinin. Vinorelbiini estää mitoosia solusyklin G2-M-vaiheessa ja aiheuttaa solukuoleman interfaasivaiheessa ja sitä seuraavassa mitoosivaiheessa.

Vinorelbiinin turvallisuutta ja tehoa pediatriassa potilailla ei ole varmistettu. Kahden yksiryhmäisen vaiheen II tutkimuksen kliinisten tietojen perusteella laskimoon annetulla vinorelbiinilla ei ollut merkittävää kliinistä vaikutusta. Tutkimuksiin osallistui 33 ja 46 pediatria potilasta, joilla oli uusiutunut kiinteä tuumori, mm. rabdomyosarkooma, muu pehmytkudossarkooma, Ewingin sarkooma, liposarkooma, synoviaalisarkooma, fibrosarkooma, keskuhermoston syöpä, osteosarkooma tai neuroblastooma. Käytetyt annokset olivat 30–33,75 mg/m² 1. ja 8. päivänä 3 viikon välein tai kerran viikossa 6 viikon ajan 8 viikon välein. Toksisuusprofiili oli samaa luokkaa kuin aikuispotilailla (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annetun vinorelbiinin pitoisuus aikaprofiilille on tyypillistä kolmivaiheinen eksponentiaalinen eliminaatio. Terminaalinen puoliintumisaika oli keskimäärin 40 tuntia. Puhdistuma verestä on suuri (lähes maksaverenkiertoon verrattavissa), keskimäärin 0,72 l/h/kg (vaihteluväli 0,32–1,26 l/h/kg). Vakaassa tilassa jakaantumistilavuus oli myöskin suuri, keskimäärin 21,2 l/kg, mikä osoittaa, että vinorelbiini jakaantuu suuressa määrin kudoksiin.

Vinorelbiini sitoutuu heikosti plasman proteiineihin (13,5 %) mutta voimakkaasti verisoluihin, etenkin trombosyytteihin (78 %).

Laskimoon annetun vinorelbiinin farmakokinetiikan on todettu olevan lineaarista aina 45 mg/m² annostasoon asti. Vinorelbiinin metaboliasta vastaa pääasiassa CYP3A4-entsyymi. Päämetaboliitti on 4-O-deasetyylinorelbiini. Munuaisten kautta tapahtuva eliminaatio on vähäistä (< 20 % annoksesta) ja koostuu pääasiassa muuttumattomassa muodossa olevasta vinorelbiinistä.

Vinorelbiini erittyy pääasiassa sapen kautta sekä metaboliitteina että muuttumattomassa muodossa olevana vinorelbiininä.

Heikentyneen munuaistoiminnan vaikutuksia vinorelbiinin eritykseen ei ole arvioitu, mutta annoksen pienentäminen ei ole tarpeen, koska vain hyvin pieni osa vinorelbiinistä erittyy munuaisten kautta.

Potilailla, joilla oli maksametastaaseja, vinorelbiinin keskimääräinen puhdistuma muuttui vasta, kun metastaasit olivat levinneet yli 75 %:iin maksasta. Kun kuudelle keskivaikeaa maksan toimintahäiriötä (bilirubiini \leq 2 x ULN ja aminotransferaasit \leq 5 x ULN) sairastavalle syöpäpotilaalle annettiin enintään 25 mg/m² vinorelbiiniä ja kahdeksalle vaikeaa maksan toimintahäiriötä sairastavalle syöpäpotilaalle (bilirubiini > 2 x ULN ja/tai aminotransferaasit > 5 x ULN) enintään 20 mg/m² vinorelbiiniä, keskimääräinen kokonaispuhdistuma oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa kuin potilailla, joiden maksa toimi normaalisti. Nämä tiedot eivät välttämättä kuitenkaan päde, jos potilaan maksan kyky eliminoida lääkkeitä on heikentynyt. Siksi varovaisuutta on syytä noudattaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja veriarvojen huolellinen seuranta on välttämätöntä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Aineenvaihdintahäiriöiden mahdollisia vaikutuksia ei ole vahvistettu, eikä tarkkoja annossuosituksia siis voida antaa.

Veren lääkainepitoisuuden ja leukosyyttien tai monitumaisten leukosyyttien määrän vähenemisen välillä on osoitettu voimakas yhteys.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Eläintutkimuksissa vinorelbini aiheutti aneuploidiaa ja polyploidiaa. Vinorelbiniin oletetaan olevan genotoksisia vaikutuksia (aneuploidiaa ja polyploidiaa) myös ihmisellä. Hiirellä ja rotalla tehtyjen karsinogeenisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia, mutta niissä tutkittiin vain pieniä annoksia.

Lisääntymistoksisuustutkimukset

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa vaikutuksia todettiin jo subterapeuttisilla annoksilla. Tutkimuksissa todettiin alkio- ja sikiötoksisuutta, kuten sikiönkasvun hidastumista ja luutumisen viivästymistä. Teratogeenisyyttä (nikamafuusioita, kylkiluiden puuttumista) todettiin emolle toksisilla annoksilla. Lisäksi spermatogeneesi sekä eturauhasen ja rakkularauhasen eritteiden tuotanto vähenivät, mutta rottien hedelmällisyys ei kuitenkaan heikentynyt.

Turvallisuusfarmakologia

Koiralla ja apinalla tehdyissä turvallisuusfarmakologisissa tutkimuksissa ei todettu mitään sydämeen tai verisuonistoon kohdistuvia haittavaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

- Vinorelbin ”Ebewe” -valmisteen laimennuksessa ei saa käyttää emäksisiä liuoksia saostumisriskin vuoksi.
- Vinorelbin ”Ebewe” -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus:

3 vuotta.

Avattu myyntipakkaus:

Avattu myyntipakkaus on käytettävä heti ja mahdollisesti käyttämättä jäänyt ylimääräinen liuos on hävitettävä.

Käytönaikainen säilyvyys:

Kun valmistetta on laimennettu 0,9 % NaCl-liuoksella tai 5,0 % glukoosiliuoksella, valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 28 vuorokauden ajan 2–8 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna (pitoisuuksilla 0,5 mg/ml ja 3,0 mg/ml). Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ole normaalisti yli 24 tuntia 2 °C - 8 °C:ssa ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Liuos on pakattu tyyppin I väritöntä lasia olevaan injektiopulloon, jossa fluoropolymeeripäällysteinen kumitulppa. Injektiopulloissa on alumiinirepäsuojustus.

Pakkauskoot:

1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml

1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 10 x 5 ml

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vinorelbin ”Ebewe” -valmisteen käyttöönvalmistuksen ja antamisen voivat suorittaa vain siihen perehtyneet henkilöt. Asianmukaisia turvavarusteita, kertakäyttöisiä käsineitä, kasvomaskia ja kertakäyttöistä esiliinaa on käytettävä.

Roiskeet ja vuodot on pyyhittävä.

Lääkkeen joutumista silmiin tulee ehdottomasti välttää.

Jos näin käy, huuhtelee silmä välittömästi normaalilla suolaliuksella ja ota yhteys silmälääkäriin.

Lääkkeen käsittelyn jälkeen kaikki sille altistuneet pinnat tulee puhdistaa perusteellisesti, ja kädet ja kasvot tulee pestä.

Vinorelbin ”Ebewe” -valmisteen ja kirkkaasta lasista valmistettujen injektioipullojen, PVC:n tai PVC-letkustolla varustettujen infuusiolaitteistojen välillä ei ole yhteensopimattomuuksia.

Vinorelbin ”Ebewe” voidaan antaa hitaana bolusinjektiona (5–10 minuuttia) sen jälkeen, kun se on laimennettu 20–50 ml:aan fysiologista suolaliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukosiliuosta. Vinorelbin ”Ebewe” voidaan antaa myös nopeana infusiona (20–30 minuuttia) sen jälkeen, kun se on laimennettu 125 ml:aan fysiologista suolaliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukosiliuosta. Lääkkeenannon jälkeen laskimo on aina huuhdeltava vähintään 250 ml:lla isotonista liuosta.

Vinorelbin ”Ebewe” täytyy antaa vain laskimoon. Ennen lääkkeenantoa on erittäin tärkeää varmistaa, että kanyyli on oikeassa asennossa laskimon sisällä. Jos Vinorelbin ”Ebewe” -liuosta pääsee ympäröivään kudokseen laskimonsisäisen annon aikana, se voi aiheuttaa voimakasta ärsytystä. Tällöin infuusio tulee keskeyttää, laskimo tulee huuhdella fysiologisella suolaliuksella, ja loput annoksesta tulee antaa toiseen laskimoon. Jos lääkettä pääsee laskimon ulkopuolelle, potilaalle tulee antaa laskimoon glukokortikoideja laskimotulehduksen riskin pienentämiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

Mondseestrasse 11

4866 Unterach

Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18920

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.8.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.08.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Vinorelbin ”Ebewe” 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vinorelbin 10 mg/ml (som tartrat)

1 ml injektionsflaska med koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg vinorelbin (som tartrat)

5 ml injektionsflaska med koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg vinorelbin (som tartrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, färglös till ljus gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vinorelbin är avsett för behandling av:

- icke-småcellig lungcancer (stadium 3 eller 4)
- som monoterapi till patienter med metastaserad bröstcancer (stadium 4), där behandling med antracyclin- och taxaninnehållande cytostatikaterapi inte givit önskad effekt eller inte är lämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Får endast administreras intravenöst efter lämplig spädning.

Vinorelbin ”Ebewe” ska ges i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikaterapi. Intratekal behandling med vinorelbin kan vara fatal.

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

Vinorelbin ”Ebewe” kan ges som en långsam bolusinjektion (5–10 minuter) efter spädning med 20–50 ml fysiologisk koksaltlösning eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %). Vinorelbin ”Ebewe” kan också ges som en kortvarig infusion (20–30 minuter) efter spädning med 125 ml fysiologisk koksaltlösning eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %). Tillförsehn ska alltid följas av en infusion med minst 250 ml isoton lösning för spolning av venen.

Icke-småcellig lungcancer: Vid monoterapi är den vanliga dosen 25–30 mg/m², som administreras en gång i veckan. Vid användning av flera cytostatika beror dosen och doseringsschemat på protokollet. Den vanliga dosen (25–30 mg/m²) kan användas, men administreringsfrekvensen minskas till exempelvis så att läkemedlet administreras dag 1 och 5 eller dag 1 och 8 var tredje vecka.

Avancerad eller metastaserad bröstcancer:

Den vanliga dosen är 25–30 mg/m², som administreras en gång i veckan.

Maximal tolererad dos per administreringstillfälle: 35,4 mg/m² kroppsytan.

Administrering till äldre

Klinisk erfarenhet har inte visat några relevanta skillnader mellan äldre patienter vad gäller responsen. Det kan dock inte uteslutas att vissa av dessa patienter kan vara känsligare för läkemedlet. Patientens ålder påverkar inte farmakokinetiken hos vinorelbin.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Vinorelbin "Ebewe" för barn har inte fastställts och därför rekommenderas inte administrering.

Nedsatt leverfunktion

Vinorelbins farmakokinetik förändras inte hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas trots detta en lägre dos (20 mg/m²) och noggrann övervakning av hematologiska parametrar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Vinorelbin utsöndras i mindre grad via njurarna och därför finns det inget farmakokinetiskt behov av att minska dosen vinorelbin hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Antal neutrofila granulocyter <1 500/mm³ eller allvarlig, pågående eller nyligen genomgången infektion (inom 2 veckor)
- Trombocytantal <100 000/mm³
- Amning ska avbrytas vid behandling med vinorelbin (se avsnitt 4.6).
- Kombination med vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

Vinorelbin ska administreras under övervakning av läkare med erfarenhet av kemoterapi.

Endast för intravenös användning.

Behandlingen ska utföras under noggrann hematologisk kontroll (bestämning av hemoglobinhalt, leukocyt-, neutrofil- och trombocytantal före varje ny infusion) eftersom hämning av det hematopoetiska systemet är den största risken vid behandling med vinorelbin.

Dosen ska fastställas utifrån hematologisk status.

- Den dosbegränsande biverkningen är huvudsakligen neutropeni som är icke kumulativ och har sin nadir mellan dag 7 och 14 efter administrering, samt är snabbt reversibel inom 5–7 dagar. Om antalet neutrofila granulocyter är < 1 500/mm³ och/eller antalet trombocyter är < 100 000/mm³, bör behandlingen uppskjutas till återhämtning skett.
- Om patienten uppvisar tecken eller symtom på infektion bör en omedelbar utredning ske.
- Interstitiell lungsjukdom har rapporterats oftare i den japanska populationen. Särskild uppmärksamhet bör iaktas vid administrering till denna specifika population.

Särskild försiktighet vid användning

- Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som haft ischemisk hjärtsjukdom (se avsnitt 4.8).
- Vinorelbins farmakokinetik förändras inte hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion. Doseringsanvisningar för denna specifika patientgrupp finns i avsnitt 4.2.

- Eftersom den renala utsöndringen är liten finns det inget skäl till att ändra dosen vinorelbin till patienter med nedsatt njurfunktion. Se avsnitt 4.2.
- Vinorelbin ”Ebewe” bör inte administreras samtidigt som patienten strålbehandlas över ett fält omfattande levern.
- Vinorelbin ”Ebewe” får inte komma i kontakt med ögonen. Det finns en risk för allvarlig irritation eller t.o.m. ulceration av hornhinnan om produkten påförs under tryck. Om detta skulle inträffa, skölj omedelbart ögonen med fysiologisk koksaltlösning och kontakta ögonläkare.
- Starka hämmare eller inducerare av CYP3A4 kan påverka vinorelbin-koncentrationen och försiktighet ska därför iakttas (se avsnitt 4.5 Interaktioner specifika för vinorelbin), och kombinationer med fenytoin (liksom alla cytotoxiska medel) och itrakonazol (liksom alla vinkaalkaloider) rekommenderas inte.
- Användning av detta läkemedel rekommenderas vanligtvis inte i samband med levande, försvagade vacciner och är specifikt kontraindicerad vid vaccination mot gula febern.
- Kvinnor som kan bli gravida måste använda ett effektivt preventivmedel under hela behandlingen och ytterligare 7 månader efter behandlingen (se avsnitt 4.6). För information angående graviditet, amning och fertilitet, se avsnitt 4.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner gemensamma för alla cytotoxiska medel:

På grund av den ökade risken för trombos är behandling med antikoagulantia ofta nödvändig. Det finns stora individuella skillnader i koagulationsförmågan vid sjukdom, och det kan finnas interaktioner mellan orala antikoagulantia och kemoterapi. INR-värdet (International Normalised Ratio) ska följas upp med tätare intervall än vanligt.

- Samtidig användning kontraindicerad:

Vaccin mot gula febern är kontraindicerat på grund av risken för fatal systemisk vaccinationssjukdom (se avsnitt 4.3).

- Samtidig användning rekommenderas inte:

Samtidig användning av levande, försvagade vacciner (för vaccin mot gula febern: se ”Samtidig användning kontraindicerad”) rekommenderas inte på grund av risken för fatal systemisk vaccinationssjukdom. Risken är

förhöjd hos patienter som redan är immunsupprimerade på grund av den underliggande sjukdomen. Använd inaktiverade vacciner när sådana finns (t.ex. poliomyelit) (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av fenytoin och vinorelbin förknippas med en risk för förvärring av kramper på grund av en minskning av absorptionen av fenytoin samt en risk för minskad effekt av cytostatika på grund av att fenytoin orsakar ökad levermetabolism. Denna kombination rekommenderas inte.

- Samtidig användning som kräver övervägande:

Ciklosporin, takrolimus: Uttalad immunsuppression med risk för lymfoproliferation.

Interaktioner specifika för vincaalkaloide:

- Samtidig användning rekommenderas inte:

Itrakonazol: Ökad neurotoxicitet hos vincaalkaloide på grund av minskad levermetabolism.

- Samtidig användning som kräver övervägande:

Samtidig administrering av vincaalkaloide och mitomycin C ökar risken för bronkospasm och dyspné. Sällsynta fall av interstitiell pneumoni har observerats.

Eftersom vincaalkaloide är kända substrat för P-glykoprotein och eftersom det inte finns någon specifik studie om denna kombination, ska försiktighet iaktas om vinorelbin kombineras med denna membrantransportör.

Interaktioner specifika för vinorelbin:

Kombination av vinorelbin med andra läkemedel med känd benmärgstoxicitet kan sannolikt öka de myelosuppressiva biverkningarna.

CYP3A4 är det huvudsakliga enzymet involverat i metabolismen av vinorelbin, varför kombination med inducerare (t.ex. fenytoin, fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, johannesört) eller hämmare (t.ex. itrakonazol, ketokonazol, HIV-proteashämmare, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon) av detta isoenzym kan öka eller minska koncentrationen av vinorelbin i blodet.

Kombinationen cisplatin-vinorelbin (en mycket vanlig kombination) visar inte några interaktioner som påverkar de farmakologiska parametrarna för vinorelbin under flera behandlingscykler. Vinorelbinbehandling i kombination med cisplatin är dock förknippat med en högre incidens av granulocytopeni än vinorelbin i monoterapi.

I en klinisk fas I studie sågs ökad incidens av neutropeni av grad 3/4 när en kombination av vinorelbin och lapatinib gavs intravenöst. I denna studie var den rekommenderade dosen intravenöst vinorelbin under 3 veckors behandling 22,5 mg/m² dag 1 och dag 8 när det gavs i kombination med en daglig dos lapatinib om 1 000 mg. Denna kombination ska administreras med försiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Otillräckliga data föreligger vid användning av vinorelbin hos gravida kvinnor. I reproduktionsstudier på djur var vinorelbin embryotoxiskt, letalt för foster samt teratogent (se avsnitt 5.3). Grundat på resultat från djurstudier och läkemedlets farmakologiska verkan finns en potentiell risk för embryonala och fetala missbildningar.

Detta läkemedel ska inte användas under graviditet om inte den förväntade nyttan för den enskilda kvinnan klart överstiger de potentiella riskerna.

Om en kvinna blir gravid under behandlingen ska hon informeras om riskerna för det ofödda barnet och följas noggrant. Möjligheten till genetisk rådgivning bör övervägas.

Fertila kvinnor:

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Vinorelbin ”Ebewe” och upp till 7 månader efter avslutad behandling, samt informera sin läkare om de skulle bli gravida.

Amning:

Det är okänt om vinorelbin utsöndras i bröstmjolk. Inga djurstudier av utsöndring av vinorelbin i mjölk har utförts. En risk för det ammade barnet kan därför inte uteslutas. Amning måste avbrytas innan behandling med Vinorelbin ”Ebewe” påbörjas (se avsnitt 4.3).

Fertilitet:

Vinorelbin kan ha gentoxiska effekter. Därför avråds män som behandlas med vinorelbin från att skaffa barn under behandlingen och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Rådgivning angående konservering av sperma ska sökas innan behandlingen inleds på grund av risken för irreversibel infertilitet orsakad av vinorelbinbehandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts men baserat på den farmakodynamiska profilen påverkar vinorelbin inte 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

Biverkningar som rapporterats som mer än enstaka fall är listade nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande:

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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De vanligaste rapporterade biverkningarna är benmärgsdepression med neutropeni, anemi, neurologiska störningar, gastrointestinal toxicitet med illamående, kräkningar, stomatit och förstoppning, övergående förhöjda leverfunktionsvärden, alopeci och lokal flebit.

Ytterligare biverkningar som framkommit efter godkännandet för försäljning har lagts till i enlighet med MedDRA-klassifikationen under *Ingen känd frekvens*.

Detaljerad information om biverkningar:

Reaktionerna beskrivs med användning 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:

Vanliga:	Bakterie-, virus- och svampinfektioner i olika kroppsdelar (andningsorgan, urinvägar, magtarmkanal), lindriga till måttliga och vanligtvis reversibla med lämplig behandling
Mindre vanliga:	Svår sepsis med annan visceral svikt Sepsis
Mycket sällsynta:	Komplicerad sepsis, ibland fatal
Ingen känd frekvens:	Neutropen sepsis, neutropen infektion (G3-4)

Blodet och lymfsystemet:

Mycket vanliga: Benmärgsdepression, främst orsakande neutropeni (G3: 24,3 %, G4: 27,8 %); reversibel inom 5–7 dagar och icke-kumulativ över tid.
Anemi (G3–4: 7,4 %)

Vanliga: Trombocytopeni (G3–4: 2,5 %), kan uppkomma men är sällan allvarlig
Ingen känd frekvens: Febril neutropeni, pancytopeni, leukopeni (G1-4)

Immunsystemet:

Vanliga: Allergiska reaktioner (i hud och andningsvägar)
Ingen känd frekvens: Systemiska allergiska reaktioner såsom anafylaxi, anafylaktisk chock och anafylaktoida reaktioner

Endokrina systemet

Mycket sällsynta: Abnorm utsöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)

Metabolism och nutrition:

Sällsynta: Svår hyponatremi
Ingen känd frekvens: Anorexi

Centrala och perifera nervsystemet:

Mycket vanliga: Neurologiska störningar (G3–4: 2,7 %), såsom förlust av djupa senreflexer. Svaghet i de nedre extremiteterna har rapporterats efter långtidsbehandling.
Mindre vanliga: Svår parestesi med sensoriska och motoriska symtom (G3–4: < 3 %). Biverkningarna går oftast tillbaka när behandlingen sätts ut.
Sällsynta: Effekter på autonoma nervsystemet som orsakar intestinal pares och förstoppning. Kan i sällsynta fall utvecklas till paralytisk ileus (se även ”Magtarmkanalen”)
Mycket sällsynta: Guillain-Barrés syndrom
Ingen känd frekvens: Huvudvärk, yrsel, ataxi, posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Hjärtat:

Sällsynta: Ischemisk hjärtsjukdom såsom angina pectoris, EKG förändringar, hjärtinfarkt som kan vara fatal
Mycket sällsynta: Takykardi, hjärtklappning och rubbning av hjärtrytmen
Ingen känd frekvens: Hjärtsvikt

Blodkärl

Mindre vanliga: Hypotoni, hypertoni, rodnad och kalla händer/fötter
Sällsynta: Svår hypotoni, kollaps

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mindre vanliga: Dyspné och bronkospasm kan uppträda under behandling med vinorelbin, liksom med andra vincaalkaloider
Sällsynta: Interstitiell lungsjukdom har rapporterats, ibland fatal
Ingen känd frekvens: Hosta (G1-2), pulmonell embolism

Magtarmkanalen:

Mycket vanliga: Förstoppning (G3–4: 2,7 %) som i sällsynta fall kan utvecklas till paralytisk ileus vid behandling med enbart vinorelbin och (G3–4: 4,1 %) vid kombination av vinorelbin och annan kemoterapi.
Illamående och kräkningar (G1–2: 30,4 % och G3–4: 2,2 %). Antiemetisk behandling minskar dessa biverkningar.
Stomatit (G1–4: 15 % vid behandling med enbart vinorelbin), esofagit
Vanliga: Diarré (oftast lindrig till måttlig)
Sällsynta: Pankreatit, paralytisk ileus (se även ”Centrala och perifera nervsystemet”). Behandlingen kan återupptas när patienten återfått normal gastrointestinal funktion.
Ingen känd frekvens: Magsmärtor, gastrointestinal blödning

Lever och gallvägar:

Mycket vanliga: Onormala leverfunktionsvärden (förhöjt totalbilirubin, förhöjt alkaliskt fosfat, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alaninaminotransferas) (G1–2) utan kliniska symtom har rapporterats (bilirubin, alkaliskt fosfat, ASAT hos 27,6 % och ALAT hos 29,3 %)
Ingen känd frekvens: Nedsatt leverfunktion

Hud och subkutan vävnad:

Mycket vanliga:	Alopeci, oftast lindrig, kan inträffa (G3–4: 4,1 % då vinorelbin ges som enda kemoterapeutiskt medel)
Sällsynta:	Hudreaktioner (generaliserade kutana reaktioner) såsom utslag, klåda, urtikaria
Ingen känd frekvens:	Hand-fotsyndrom, hudhyperpigmentering (Serpentine Supravenous Hyperpigmentation)

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Vanliga:	Myalgi, artralgi, inklusive käksmärta
----------	---------------------------------------

Njurar och urinvägar:

Vanliga:	Förhöjt kreatinin
----------	-------------------

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mycket vanliga:	Reaktioner vid injektionsstället såsom rodnad, brännande smärta, missfärgning eller flebit (G3–4: 3,7 % då vinorelbin används som enda kemoterapeutiskt medel)
Vanliga:	Trötthet, feber, smärta med olika lokalisering såsom i bröstet och tumörlokalen, asteni.
Sällsynta:	Nekros vid injektionsstället. Korrekt placering av den intravenösa kanylen eller katetern och riklig spolning av venen kan minska dessa effekter.
Ingen känd frekvens:	Frossbrytningar (G1-2)

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.

Hälsa- 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 vinorelbin kan leda till benmärgshypoplasi och associeras ibland med infektion, feber och paralytisk ileus.

Behandling

Förutom de vanligaste stödåtgärderna påbörjas blodtransfusion, behandling med tillväxtfaktorer och bredspektrumantibiotika enligt den behandlande läkarens bedömning.

Antidot

Specifik antidot mot överdosering av vinorelbin saknas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Vinorelbin är ett cytostatikum som tillhör gruppen vincaalkaloider.

Vinorelbin hämmar polymerisering av tubulin och binder företrädesvis till mitotiska mikrotubuli, och påverkar axonala mikrotubuli endast vid höga koncentrationer. Spiralisering av tubulinet induceras i mindre grad än med vinkristin. Vinorelbin blockerar mitosen i fas G2–M, vilket orsakar celldöd i interfase eller vid följande mitos.

Säkerhet och effekt för vinorelbin för pediatrika patienter har inte fastställts. Enligt kliniska data från två fas II-studier med en behandlingsarm hade intravenös vinorelbin ingen signifikant klinisk effekt. I studierna deltog 33 respektive 46 pediatrika patienter med återkommande fasta tumörer, bl.a. rabdomyosarkom, andra mjukdelssarkom, Ewings sarkom, liposarkom, synovialsarkom, fibrosarkom, cancer i centrala nervsystemet, osteosarkom och neuroblastom. Doserna som användes var 30–33,75 mg/m² under dag 1 och dag 8 med 3 veckors intervall eller en gång i veckan i 6 veckor med 8 veckors intervall. Toxicitetsprofilen liknade den som rapporterats för vuxna patienter (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering uppvisar vinorelbins koncentration-tid-profil en typisk trifasisk exponentiell elimination. Den terminala halveringstiden var i medeltal ca 40 timmar. Clearance i blod var hög (närmade sig leverblodflödet), och var i medeltal 0,72 l/tim/kg (intervall: 0,32–1,26 l/tim/kg), medan distributionsvolymen vid steady state var stor, i medeltal 21,2 l/kg och visade på en stor vävnadsdistribution. Plasmaproteinbindningen är svag (13,5 %) medan däremot bindningen till blodkroppar är stark och speciellt till trombocyter (78 %).

Farmakokinetiken för intravenöst vinorelbin har visats vara linjär upp till dosnivån 45 mg/m². Vinorelbin metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 och den huvudsakliga metaboliten är 4-O-deacetylvinorelbin. Den renala utsöndringen är låg (< 20 % av dosen) och består mest av vinorelbin i oförändrad form. Utsöndring via gallan är den viktigaste eliminationsvägen både för metaboliter och oförändrat vinorelbin. Effekten av nedsatt njurfunktion på vinorelbins dispositionen har inte utvärderats, men en dosreduktion är inte nödvändig på grund av den låga renala utsöndringen.

Hos patienter med levermetastaser sågs en förändring av medelvärdet för vinorelbinclearance först när mer än 75 % av levern var involverad. Hos 6 cancerpatienter med måttlig leverdysfunktion (bilirubin ≤ 2 x övre normalgränsen och aminotransferaser ≤ 5 x övre normalgränsen) som behandlades med upp till 25 mg/m² vinorelbin och 8 cancerpatienter med allvarlig leverdysfunktion (bilirubin > 2 x övre normalgränsen och/eller aminotransferaser > 5 x övre normalgränsen) som behandlades med upp till 20 mg/m² vinorelbin var medelvärdet för total clearance i de båda grupperna liknande det för patienter med normal leverfunktion. Dessa data kanske inte är representativa för patienter med minskad kapacitet för eliminering av läkemedel i levern, och därför bör försiktighet iaktas hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion och noggrann kontroll av hematologiska parametrar är nödvändigt (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Den eventuella effekten av nedsatt metabol kapacitet har inte fastställts, och ingen exakt dosrekommendation kan lämnas.

En stark relation mellan exponering i blod och nedgång i leukocyter eller polynukleära leukocyter har demonstrerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagen och karcinogen potential

I djurstudier inducerar vinorelbin aneuploidi och polyploidi. Det kan antas att vinorelbin kan orsaka gentoxiska effekter (aneuploidi och polyploidi) också i människa. Resultaten från studier av den karcinogena potentialen hos mus och råttor var negativa, men endast låga doser har testats.

Reproduktionseffekter

I reproduktionsstudier på djur observerades effekter vid subterapeutiska dosnivåer. Toxiska effekter på embryon och foster registrerades, t ex intrauterin tillväxthämning och försenad benbildning. Teratogenicitet (kotfusion, saknade revben) observerades vid doser toxiska för modern. Därtill kom att spermatogenes och sekretionen från prostata och sädesblåsan var nedsatt, medan fertiliteten hos råttor inte var minskad.

Säkerhetsfarmakologi

Studier av säkerhetsfarmakologin hos hund och apa visade inga negativa effekter på hjärtkärlsystemet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.3 Inkompatibiliteter

- Vinorelbin "Ebewe" ska inte spädas med alkaliska lösningar (risk för utfällning)
- Vinorelbin "Ebewe" får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning:

3 år.

Öppnad förpackning:

Öppnad förpackning ska användas omedelbart och eventuell kvarstående lösning ska kasseras.

Hållbarhet under användning:

När läkemedlet har späts med NaCl-lösning (0,9 %) eller glukoslösning (5,0 %), har läkemedlet visats vara kemiskt och fysikaliskt stabilt i 28 dagar vid 2–8 °C i skydd mot ljus (vid koncentrationer om 0,5 mg/ml och 3,0 mg/ml). Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning på användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, om inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lösningen är förpackad i en klar injektionsflaska av typ I glas, med fluoropolymerbelagd gummipropp. Injektionsflaskorna har en aluminiumförsegling med snäpplock.

Förpackningsstorlekar:

1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml

1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 10 x 5 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning och administrering av Vinorelbin "Ebewe" ska endast göras av kompetent personal. Lämplig skyddsutrustning, engångshandskar, ansiktsmask och engångsrock ska användas.

Eventuellt spill eller läckage ska torkas upp.

All kontakt med ögonen måste undvikas. Om detta inträffar, skölj omedelbart ögat med normal saltlösning och kontakta en ögonläkare.

Efter avslutad användning ska exponerad yta rengöras noggrant och händer och ansikte tvättas.

Det finns ingen interaktion mellan Vinorelbin "Ebewe" och ofärgade glasflaskor, påsar av PVC eller infusionsset med slangar av PVC.

Vinorelbin "Ebewe" kan ges som en långsam bolusinjektion (5–10 minuter) efter spädning med 20–50 ml fysiologisk koksaltlösning eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %). Vinorelbin "Ebewe" kan också ges som en kortvarig infusion (20–30 minuter) efter spädning med 125 ml fysiologisk koksaltlösning eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %). Tillförseln ska alltid följas av en infusion med minst 250 ml isoton lösning för spolning av venen.

Vinorelbin "Ebewe" får endast administreras intravenöst. Det är mycket viktigt att försäkra sig om att nålen förs in korrekt i venen innan injektionen påbörjas. Om Vinorelbin "Ebewe" infiltrerar den omgivande vävnaden under den intravenösa tillförseln kan preparatet åstadkomma avsevärd irritation. I sådant fall bör injektionen avbrytas, venen sköljas med koksaltlösning och resterande dos administreras i en annan ven. Vid extravasering kan glukokortikoider ges intravenöst för att minska risken för flebit.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18920

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2.8.2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.08.2024