

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Navirel 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Vinorelbin (som tartrat) 10 mg/ml

Hver 1 ml hetteglas inneholder et totalt innhold av vinorelbin (som tartrat) på 10 mg.

Hver 5 ml hetteglas inneholder et totalt innhold av vinorelbin (som tartrat) på 50 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske (sterilt konsentrat)

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

Enkeltdose.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Som monoterapi til pasienter med metastaserende brystkreft (stadium 4) der behandling med antracyklin- og taxan-inneholdende kjemoterapi har sviktet eller ikke er hensiktsmessig.
- Ikke-småcellet lungekreft (stadium 3 eller 4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

- Vinorelbin gis vanligvis ved 25-30 mg/m² kroppsoverflate én gang i uken.

I kombinasjon med andre cytostatika bør den eksakte dosen tas fra behandlingsprotokollen.

Vinorelbin bør administreres som en langsom bolus (6-10 minutter) etter fortynning i 20-50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller i 5 % (w/v) glukose oppløsning til injeksjon.

Den perifere infusjonstiden på 6 til 10 minutter må følges da risikoen for venøs irritasjon øker når den perifere infusjonens eksponeringstid økes.

Administrasjon bør alltid etterfølges av en infusjon av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) med minst 250 ml for å skylle venen (se pkt. 6.6).

Den maksimale tolererte dosen per administrasjon: 35,4 mg/m² kroppsoverflate.

Den maksimale tolererte dosen per administrasjon: 60 mg.

Doseendringer

Metabolisme og clearance av vinorelbin skjer hovedsakelig i lever, kun 18,5 % utskilles uforandret i urinen. Ingen prospektive studier om endret metabolisme av virkestoffet til dets farmakodynamiske effekter er tilgjengelige for å etablere retningslinjer for dosereduksjon av vinorelbin hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken av vinorelbin endres ikke hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Likevel anbefales en redusert dose på 20 mg/m² og tett oppfølging av hematologiske parametere som et forebyggende tiltak hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av lavt nivå av renal utskillelse er det intet farmakokinetisk rasjonale for å redusere dosen av vinorelbin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre

Klinisk erfaring har ikke påvist relevante forskjeller blant eldre pasienter med hensyn til responsrate, men større følsomhet i noen av disse pasientene kan ikke utelukkes. Alder endrer ikke farmakokinetikken av vinorelbin (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn har ikke blitt fastslått og administrasjon er derfor ikke anbefalt.

Administrasjonsmåte

Kun intravenøs administrasjon etter passende fortynning.

Intratekal administrasjon av vinorelbin kan være dødelig!

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre vinkaalkaloider eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Nøytrofile < 1 500/mm³ eller alvorlig nåværende eller nylig infeksjon (innenfor de siste 2 ukene)
- Trombocytter under 100 000/mm³
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon som ikke er forbundet med tumorprosessen
- I kombinasjon med gulfebervaksine (se pkt. 4.5)
- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

- Vinorelbin bør administreres under tilsyn av en lege med erfaring i bruk av kjemoterapi.
- Vinorelbin må kun administreres intravenøst. Bruken av intratekal administrasjon er kontraindisert. Administrasjon bør alltid etterfølges av en infusjon av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) for å skylle venen.

- Vinorelbin må administreres intravenøst med stor presisjon: Det er svært viktig å sørge for at kanylen er nøyaktig plassert i venen før infusjonen av vinorelbin settes i gang. Hvis vinorelbin lekker under administrasjonen, kan dette føre til betydelig lokal irritasjon. I dette tilfellet må infusjonen stanses umiddelbart, venen skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) og resten av dosen bør gis i en annen vene. Publiserte data støtter dessuten bruken av behandling med hyaluronidase og tørr varme i tilfelle ekstravasasjon. Det anbefales å rådføre seg med en plastisk kirurg på de tidlige stadiene av nekrose eller kompartmentsyndrom, vedvarende eller progressiv smerte eller sviktende tradisjonell behandling.
- Behandlingen bør gjøres med nøye hematologisk monitorering (bestemmelse av hemoglobinnivå og antall leukocytter, granulocytter og trombocytter før hver nye injeksjon). Den dosebegrensende bivirkningen er hovedsaklig nøytropeni. Denne effekten er ikke-kumulativ, når bunnivået mellom 7 og 14 dager etter administrasjonen og er raskt reversibel innen 5 til 7 dager. Dersom antall nøytrofile granulocytter er $<1\ 500/\text{mm}^3$ og/eller trombocytter er under $100\ 000/\text{mm}^3$, bør behandlingen utsettes til bedring og pasienten bør følges opp. Administrasjon av legemidlet forventes å bli forsinket med en uke i ca. 35 % av behandlingene.
- Hvis pasienter viser tegn eller symptomer på infeksjon, bør en rask undersøkelse gjennomføres.

Forsiktighetsregler

- Hvis det er betydelig nedsatt leverfunksjon bør dosen reduseres: forsiktighet anbefales og nøye overvåking av hematologiske parametere som kreves (se pkt. 4.2 og 5.2).
- Ved nedsatt nyrefunksjon er ingen dosejustering nødvendig på grunn av det lave nivået av renal utskillelse (se pkt. 4.2 og 5.2).
- Vinorelbin bør ikke gis samtidig med stråleterapi hvis behandlingsområdet omfatter leveren.
- Sterke CYP3A4-hemmere eller -indusere bør administreres med forsiktighet på grunn av risikoen for å påvirke vinorelbinkonsentrasjonen (se pkt. 4.5).
- Dette legemidlet anbefales vanligvis ikke i kombinasjon med itraconazol (som alle vinkaalkaloider) og fenytoin (som alle cytotoksika) (se pkt. 4.5).
- Dette legemidlet er særlig kontraindisert med gulfebevaksine, og samtidig bruk av andre levende svekkede vaksiner anbefales ikke (se pkt. 4.5).
- For å unngå bronkospasme – særlig hvis de brukes samtidig med mitomycin C – bør hensiktsmessige forholdsregler vurderes. Pasienter som behandles poliklinisk bør informeres om at de bør kontakte lege ved dyspné.
- Det er rapportert om pulmonal toksisitet, inkludert alvorlig akutt bronkospasme, interstitiell pneumonitt eller ARDS (acute respiratory distress syndrome) som oppstår ved bruk av den intravenøse farmasøytiske formen av vinorelbin (se pkt. 4.8). Gjennomsnittlig tid til debut av ARDS etter administrering av vinorelbin var en uke (fra 3 til 8 dager). Infusjonen må avbrytes umiddelbart hos pasienter som utvikler uforklarlig dyspné eller har tegn på pulmonal toksisitet.
- Interstitiell lungesykdom har blitt rapportert oftere i den japanske befolkningen. Spesiell oppmerksomhet bør utvises for denne spesifikke befolkningen.
- Det anbefales at spesiell forsiktighet bør vises mot pasienter med iskemisk hjertesykdom i sykdomshistorien (se pkt. 4.8).

- All kontakt med øynene må unngås: det er en fare for alvorlig irritasjon eller sårdannelse på hornhinnen dersom legemidlet blir sprayet under trykk. Umiddelbar vask av øyet med rikelig med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) bør foretas dersom kontakt oppstår.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner felles for alle cytotoksika

På grunn av økningen av tromboserisiko ved tumorsykdommer, er bruken av antikoagulerende behandling hyppig. Hvis pasienten får antikoagulantia, bør hyppigheten av INR (internasjonal normalisert ratio) -overvåking økes, på grunn av høy intraindividuell variasjon av koagulasjonsevne under sykdom og en eventuell interaksjon mellom orale antikoagulantia og kjemoterapi mot kreft.

Samtidig bruk anbefales ikke

Dette legemidlet anbefales vanligvis ikke i kombinasjon med levende, svekkede vaksiner på grunn av risiko for generalisert, muligens dødelig vaksinesykdom. Denne risikoen er økt hos pasienter som allerede er immunsupprimerte av deres underliggende sykdom. Det anbefales å bruke en inaktivert vaksine der det finnes (poliomyelitt) (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk kontraindisert

For gulftebervaksine er samtidig bruk kontraindisert (se pkt. 4.3).

Fenytoin: risiko for forverring av kramper som følge av reduksjon av absorpsjon av fenytoin i fordøyelsessystemet på grunn av det cytotoksiske legemidlet eller risiko for økt toksisitet eller mangel på effekt av det cytotoksiske legemidlet på grunn av økt hepatisk metabolisme av fenytoin.

Samtidig bruk å ta hensyn til

Ciclosporin, takrolimus: Overdreven immunsuppresjon med risiko for lymfoproliferasjon skal tas i betraktning.

Interaksjoner spesifikke for vinkaalkaloider

Samtidig bruk anbefales ikke

Itrakonazol bør ikke gis samtidig på grunn av risiko for økt nevrotoksisitet på grunn av reduksjon av deres levermetabolisme.

Samtidig bruk å ta hensyn til

Samtidig bruk av vinkaalkaloider og mitomycin C øker risikoen for bronkospasme og dyspné. I sjeldne tilfeller, særlig i kombinasjon med mitomycin, ble en interstitiell lungebetennelse observert.

Vinorelbin er et P-glykoproteinsubstrat, og samtidig bruk med hemmere (f.eks. verapamil, ciklosporin og kinidin) eller indukere av dette transportproteinet kan påvirke konsentrasjonen av vinorelbin.

Interaksjoner spesifikke for vinorelbin

Kombinasjonen av vinorelbin med andre legemidler med kjent benmargstoksisitet forverrer sannsynligvis myelosuppressive bivirkninger.

Siden CYP 3A4 er hovedsakelig involvert i metabolismen av vinorelbin, kan kombinasjonen med sterke hemmere av dette isoenzymet (f.eks. itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, erytromycin og ritonavir) øke blodkonsentrasjon av vinorelbin og kombinasjonen med sterke indukere av dette isoenzymet (f.eks. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin og johannesurt) kan redusere blodkonsentrasjonene av vinorelbin.

Kombinasjonen av vinorelbin og cisplatin (en meget vanlig kombinasjon) påvirker ikke de farmakokinetiske parametrene. Det er imidlertid høyere forekomst av granulocytopeni i kombinasjonen av vinorelbin og cisplatin enn i vinorelbin som monoterapi.

En økt forekomst av grad 3/4 nøytropeni har blitt antydnet når intravenøs vinorelbin og lapatinib ble forbundet i en klinisk fase I-studie. I denne studien var den anbefalte dosen av intravenøs form av vinorelbin i en 3-ukeers plan på dag 1 og dag 8 på 22,5 mg/m² i kombinasjon med daglig lapatinib på 1 000 mg. Denne typen kombinasjon bør gis med forsiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av vinorelbin hos gravide kvinner. Studie på dyr har vist embryotoksisitet og teratogenitet (se pkt. 5.3). På grunnlag av resultatene fra dyrestudier og den farmakologiske virkningen av vinorelbin, mistenkes det at dette legemidlet forårsaker medfødte misdannelser når det administreres under graviditet.

Navirel er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Kvinner må ikke bli gravide under behandling med vinorelbin.

Ved en vital indikasjon bør det utføres en medisinsk konsultasjon vedrørende risikoen for at behandlingen av en gravid pasient kan ha skadelige virkninger for barnet.

Dersom graviditet oppstår, bør muligheten for genetisk rådgivning vurderes.

Fertile kvinner

På grunn av kontraindikasjon ved graviditet og det gentoksiske potensialet til vinorelbin (se pkt. 5.3) må kvinner som kan bli gravide bruke sikker prevensjon under og i minst 7 måneder etter endt behandling, og de skal informere legen sin hvis de blir gravide.

Amming

Det er ukjent om vinorelbin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelsen av vinorelbin i melk er ikke undersøkt i dyrestudier. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Navirel er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Amming skal opphøre før behandling med vinorelbin startes (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Mannlige pasienter behandlet med vinorelbin rådes til ikke å bli fedre under behandlingen og i minst 4 måneder etter endt behandling. Før behandling bør det søkes råd for konservering av sperma på grunn av risikoen for irreversibel infertilitet som følge av behandling med vinorelbin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført noen studier av effekter på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, men på grunnlag av den farmakodynamiske profilen har Navirel ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid er forsiktighet nødvendig for pasienter som behandles med vinorelbin på grunn av bivirkninger av legemidlet.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene er benmargsdepresjon med nøytropeni, anemi, nevrologiske lidelser, gastrointestinal toksisitet med kvalme, oppkast, stomatitt og forstoppelse, Forbigående forhøyede leverfunksjonsprøver, alopesi og lokal flebitt.

Ved kombinert kjemoterapi av vinorelbin med andre antineoplastiske legemidler må det tas i betraktning, at de oppførte bivirkningene kan forekomme oftere og mer alvorlig enn de bivirkningene som ble observert under og etter monoterapi. Videre må de ytterligere spesifikke bivirkninger av andre legemidler tas i betraktning.

Tabell over bivirkninger

Bivirkninger rapportert som mer enn isolerte tilfeller er listet nedenfor etter organsystem og frekvens.

Hyppighet er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$),

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),
 Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$),
 Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$),
 Svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Ekstra bivirkninger fra erfaring etter markedsføring har blitt lagt til i henhold til MedDRA klassifisering med frekvensen *Ikke kjent* (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Detaljert informasjon om bivirkninger: Bivirkningene er beskrevet ved WHO's klassifisering (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).

Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Vanlige</u> Infeksjoner: bakterielle, virus eller sopp på ulike steder (luftveier, urin, mage-tarmkanalen), milde til moderate og vanligvis reversible med en passende behandling. <u>Mindre vanlige</u> Alvorlig sepsis med annen visceral svikt, septikemi. <u>Svært sjeldne</u> Komplisert septikemi, dødelig septikemi. <u>Ikke kjent</u> Nøytropenisk sepsis (med mulig dødelig utgang i 1,2 % av tilfellene).
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> Benmargssuppresjon som hovedsaklig fører til nøytropeni (G3: 24,3 % og G4: 27,8 % i monoterapi), reversibel i løpet av 5 til 7 dager og ikke-kumulativ over tid, anemi (G3-4: 7,4 % i monoterapi). <u>Vanlige</u> Trombocytopeni (G3-4: 2,5 %) kan forekomme, men er sjelden alvorlig. <u>Ikke kjent</u> Febril nøytropeni, pancytopeni.
Forstyrrelser i immunsystemet	<u>Vanlige</u> Allergiske reaksjoner (hudreaksjoner, respiratoriske reaksjoner). <u>Ikke kjent</u> Systemiske allergiske reaksjoner (anafylaktisk reaksjon eller sjokk, anafylaktisk reaksjon, angioødem).
Endokrine sykdommer	<u>Ikke kjent</u> Syndrom med upassende utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH).
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Sjeldne</u> Alvorlig hyponatremi. <u>Ikke kjent</u> Anoreksi.
Nevrologiske sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Nevrologiske lidelser (G3: 2,6 % G4: 0,1 %) inkludert bortfall av dype senereflekser. Svakheter i nedre ekstremiteter er rapportert etter en langvarig kjemoterapi.

	<u>Mindre vanlige</u> Alvorlige parestesier med sensoriske og motoriske symptomer. Disse effektene er vanligvis reversible. <u>Svært sjeldne</u> Guillain Barré-syndrom. <u>Ikke kjent</u> Hodepine, svimmelhet, ataksi, posterior reversibel encefalopati-syndrom.
Hjertesykdommer	<u>Sjeldne</u> Iskemiske hjertesykdommer som angina pectoris, forbigående endringer i elektrokardiogram, hjerteinfarkt, noen ganger dødelig. <u>Svært sjeldne</u> Takykardi, hjertebank og hjerterytmeforstyrrelser. <u>Ikke kjent</u> Hjertesvikt.
Karsykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Hypotensjon, hypertensjon, rødming og perifer kulde. <u>Sjeldne</u> Alvorlig hypotensjon, kollaps.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Mindre vanlige</u> Dyspné og bronkospasme kan oppstå i forbindelse med behandling med vinorelbin som med andre vincaalkaloider. <u>Sjeldne</u> Interstitiell lungesykdom, noen ganger dødelig, har blitt rapportert. <u>Svært sjeldne</u> Respirasjonssvikt. <u>Ikke kjent</u> Hoste (G1-2), lungeemboli, akutt lungesviktsyndrom, noen ganger dødelig.
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Forstoppelse er det viktigste symptomet (G3-4: 2,7 %) som i sjeldne tilfeller utvikler seg til paralytisk ileus med vinorelbin som monoterapi og (G3-4: 4,1 %) med kombinasjonen av vinorelbin og andre kjemoterapeutika. Kvalme og oppkast (G1-2: 30,4 %, G3-4: 2,2 % i monoterapi, kvalmestillende behandling kan redusere forekomst), stomatitt (G1-4: 15 % i monoterapi), øsofagitt. <u>Vanlige</u> Diaré (vanligvis mild til moderat). <u>Sjeldne</u>

	Paralytisk ileus, behandlingen kan gjenopptas etter re-etablering av normal tarmmobilitet, pankreatitt. <u>Ikke kjent</u> Gastrointestinal blødning, alvorlig diaré, magesmerter.
Sykdommer i lever- og galleveier	<u>Svært vanlige</u> Forbigående økninger i leverfunksjonsverdier (G1-2) uten kliniske symptomer ble rapportert (total bilirubin, økt alkalisk fosfatase, økning i ASAT i 27,6 %, økning i ALAT i 29,3 %).
Hud- og underhudssykdommer	<u>Svært vanlige</u> Alopesi, vanligvis mild (G3-4: 4,1 % i monoterapi). <u>Sjeldne</u> Generaliserte hudreaksjoner. <u>Ikke kjent</u> Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom, hyperpigmentering i hud (serpentine supravenuous hyperpigmentation).
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Vanlige</u> Myalgi, artralgi, kjevesmerter.
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Vanlige</u> Økt kreatinin.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Asteni, fatigue, feber, smerter på forskjellige steder, inkludert brystsmerter og smerter på svulstområdet. Reaksjoner på injeksjonsstedet kan omfatte erytem, brennende smerte, misfarging i venen og lokal flebitt (G3-4: 3,7 % med vinorelbin som eneste kjemoterapeutikum). <u>Sjeldne</u> Nekrose på injeksjonsstedet (riktig plassering av den intravenøse nålen eller kateteret og bolusinjeksjon etterfulgt av spyling av venen med rikelig med væske kan begrense disse effektene). <u>Ikke kjent</u> Frysninger (G1-2).
Undersøkelser	<u>Ikke kjent</u> Vekttap.

Det ble rapportert om følgende tilleggsvirkninger for den orale formuleringen av vinorelbin: Smaksforstyrrelse, synshemming, søvnløshet, dysfagi, vektøkning, dysuri og andre urogenitale symptomer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tilfeller av utilsiktet akutt overdosering er rapportert hos mennesker: Slike tilfeller kan føre til benmargshypoplasi og er ofte forbundet med infeksjon, feber og paralytisk ileus. Støttebehandling som for eksempel blodoverføring, vekstfaktorer eller bredspektret antibiotikabehandling initieres vanligvis etter legens skjønn. Det er ingen kjent antidot.

Ettersom det ikke finnes spesifikk antidot mot overdosering av vinorelbin, gitt intravenøst, er symptomatiske tiltak nødvendig ved en overdosering, f.eks.:

- Løpende kontroll av vitale tegn og nøye overvåking av pasienten.
- Daglig kontroll av blodstatus for å observere behovet for blodoverføringer, av vekstfaktorer og for å påvise behovet for intensivbehandling og redusere risikoen for infeksjoner.
- Tiltak for forebygging eller behandling av paralytisk ileus.
- Kontroll av sirkulasjon og leverfunksjon.
- Bredspektret antibiotikabehandling kan være nødvendig ved komplikasjoner på grunn av infeksjoner. Hvis det oppstår en paralytisk ileus, kan dekompresjon med en sonde være nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske og immunmodulerende agenter, vinkaalkaloider og analoger.

ATC-kode: L 01 CA 04

Vinorelbin er et antineoplastisk virkestoff i vinkaalkaloidfamilien, men i motsetning til alle andre vincaalkaloider har catharanthine-delen av vinorelbin gjennomgått en strukturell endring. På molekylært nivå påvirkes den dynamiske likevekten av tubulin i det mikrotubulære systemet i cellen.

Virkningsmekanisme

Vinorelbin hemmer tubulinpolymerisering og binder seg fortrinnsvis til mitotiske mikrotubuli og påvirker bare aksonal mikrotubuli ved høy konsentrasjon. Coiling av tubulin er indusert i mindre grad enn med vincristin. Vinorelbin blokkerer mitose i fase G2-M og forårsaker celledød i interfase eller ved påfølgende mitose.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av vinorelbin hos barn har ikke blitt fastslått. Kliniske data fra to enkle fase II-studier med intravenøs vinorelbin hos 33 og 46 pediatriske pasienter med tilbakevendende solide tumorer, inkludert rhabdomyosarkom og annet bløtvevssarkom, Ewing sarkom, liposarkom, synovialt sarkom, fibrosarkom, kreft i sentralnervesystemet, osteosarkom, neuroblastom på doser av 30 til 33,75 mg/m², D1 og D8 hver 3. uke eller en gang i uken i 6 uker hver 8. uke, viste ingen meningsfull klinisk aktivitet. Toksistetsprofilen tilsvarer den som er rapportert hos voksne pasienter. (se pkt. 4.2)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Virkestoffet distribueres i hele kroppen med et distribusjonsvolum fra 25,4 til 40,1 l/kg. Penetrasjon av vinorelbin i lungevev er signifikant med vev/plasma konsentrasjonsratioer på mer enn 300 i en studie som involverer kirurgisk biopsi. Det er moderat binding til plasmaproteiner (13,5 %), men sterk binding til blodplater (78 %). Det er vist lineær farmakokinetikk for intravenøst vinorelbin opp til en dose på 45 mg/m.

Biotransformasjon

Vinorelbin metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4-systemet i cytokrom P450. Alle metabolitter er blitt identifisert og ingen av disse er aktive, med unntak av 4-O-deacetylvinorelbin, som er den viktigste metabolitten i blodet.

Eliminasjon

Etter intravenøs bolusinjeksjon eller infusjon hos pasienter, er plasmakonsentrasjonen av vinorelbin kjennetegnet av en tre-eksponential elimineringskurve. Den terminale eliminasjonsfasen reflekterer en lang halveringstid på mer enn 40 timer. Totalt vinorelbinclearance er høy (0,97-1,26 l/time/kg).

Renal utskillelse er lav (<20 % av dosen). Små konsentrasjoner av deacetylvinorelbin har blitt funnet hos mennesker, men vinorelbin er i hovedsak påvist som uforandret forbindelse i urinen. Eliminering av virkestoffet skjer hovedsakelig via galle og består av metabolittene og hovedsakelig av uendret vinorelbin.

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på elimineringen av vinorelbin er ikke undersøkt, men dosereduksjon er ikke indisert på grunn av den lave graden av renal utskillelse.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med levermetastaser oppsto forandringer i vinorelbinclearance bare når mer enn 75 % av leveren var påvirket. Hos 6 kreftpasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (bilirubin ≤ 2 x ULN og transaminaser ≤ 5 x ULN) som ble behandlet med opptil 25 mg/m² og 8 kreftpasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 2 x ULN og/eller transaminaser > 5 x ULN) som ble behandlet med opptil 20 mg/m², var gjennomsnittlig total clearance i de to gruppene den samme som hos pasienter med normal leverfunksjon. Disse dataene er kanskje ikke representative for pasienter med redusert kapasitet til å eliminere virkestoffet i leveren og derfor anbefales forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og det kreves nøye overvåking av hematologiske parametere (se pkt. 4.2 og 4.4).

Eldre

En studie, utført av innovatøren, med vinorelbin hos eldre pasienter (≥ 70 år) med NSCLC viste at farmakokinetikken av vinorelbin ikke ble påvirket av alder. Men siden eldre pasienter er skrøpelige bør det utvises forsiktighet ved økning av vinorelbindosen, (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den begrensende toksisiteten hos dyr er benmargsdepresjon. I dyrestudier induserte vinorelbin aneuploidi og polyploidi.

Det kan antas at vinorelbin også kan forårsake gentoksiske effekter hos mennesker (aneuploidi og polyploidi).

Resultatene av studier av kreftfremkallende potensial hos mus og rotter var negative, men det er bare lave doser som har blitt testet.

I reproduksjonstoksiske dyrestudier ble effekter observert ved subterapeutiske doser. Embryo- og føtotoksitet ble sett, slik som intrauterin veksthemming og forsinket beindannelse. Teratogenisitet (fusjon av ryggvirvlene, manglende ribben) ble observert ved toksiske doser. I tillegg ble spermatogenese og sekresjon av prostata og sædblære redusert, men fruktbarheten hos rotter ble ikke svekket.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

- Navirel 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske bør ikke fortynnes med alkaliske oppløsninger (fare for utfelling).
- Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

I uåpnet emballasje: 3 år.

Etter anbrudd og fortynning:

Produktet må brukes umiddelbart etter anbrudd og fortynning. Kun til enkeltdose.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved 2 °C–8 °C og 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2 °C–8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glass hetteglass type I med fluoropolymerbelagt brombutyl gummipropp og aluminiumshette.

Pakningsstørrelser: 1 ml eller 5 ml konsentrat i pakker på 1 eller 10 hetteglass. Også tilgjengelig som multipakning med 10 pakninger, hver av disse inneholder 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning og administrasjon av vinorelbin bør kun utføres av kvalifisert personell. Egnede vernebriller, engangshansker, ansiktsmaske og engangstøy må brukes. Søl og lekkasjer må tørkes opp.

All kontakt med øynene må unngås. Hvis løsningen kommer i kontakt med øynene, må de skylles straks med store mengder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %).

Etter tilberedning bør den eventuelle eksponerte overflaten rengjøres grundig, og hender og ansikt skal vaskes.

Det er ingen uforlikelighet mellom innholdet og beholderen for Navirel 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske og en nøytral glassflaske, PVC-pose, vinylacetat-pose eller infusjonssett med PVC-slanger.

Det anbefales å administrere vinorelbin som en infusjon i løpet av 6-10 minutter etter fortynning i 20–50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller i 5 % (w/v) glukose oppløsning til injeksjon.

Etter administrasjon må venen skylles gjennom grundig med minst 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %).

Vinorelbin må bare gis intravenøst: det er svært viktig å sørge for at nålen er korrekt plassert i venen før man begynner infusjon av vinorelbin. Hvis legemidlet lekker i det omkringliggende vevet i løpet av administrasjon, kan betydelig lokal irritasjon forekomme. I slike tilfeller bør administrasjonen stoppes, venen skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) og den gjenværende dosen administreres i en annen vene.

Publiserte data støtter dessuten bruken av behandling med hyaluronidase og tørr varme i tilfelle ekstravasasjon. Det anbefales å rådføre seg med en plastisk kirurg på de tidlige stadiene av nekrose eller kompartmentsyndrom, vedvarende eller progressiv smerte eller sviktende tradisjonell behandling.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland
Telefon: +49 4103 8006-0
Faks: +49 4103 8006-100

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3576

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.12.2005
Dato for siste fornyelse: 14.03.2010

10. OPPDATERINGSDATO

23.10.2024