

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Navelbine 20 mg mjuk kapsel
Navelbine 30 mg mjuk kapsel
Navelbine 80 mg mjuk kapsel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller vinorelbintartrat motsvarande 20, 30 respektive 80 mg vinorelbin.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel

20 mg mjuk kapsel: ljusbrun mjuk gelatinkapsel med tryck N20

30 mg mjuk kapsel: rosa mjuk gelatinkapsel med tryck N30

80 mg mjuk kapsel: ljusgul mjuk gelatinkapsel med tryck N80

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vinorelbin är avsett för vuxna patienter för behandling av:

- avancerad icke-småcellig lungcancer som monoterapi eller i kombination med annan kemoterapi
- som adjuvant behandling av icke-småcellig lungcancer i kombination med platinabaserad kemoterapi
- avancerad bröstcancer som monoterapi eller i kombination med andra läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Navelbine mjuk kapsel är ett alternativ till behandling med Navelbine koncentrat till infusionsvätska, när intravenös administration ger upphov till praktiska eller psykologiska problem (se avsnitt 4.4).

Rekommenderad dosering vid monoterapi till vuxna patienter:

Första tre administreringstillfällena

60 mg/m² kroppsytta 1 gång per vecka.

Därefter följande administreringstillfällen

Efter den tredje dosen rekommenderas en ökning till 80 mg/m² kroppsytta 1 gång per vecka, utom för patienter vars neutrofilantal under den inledande behandlingen med 60 mg/m² fallit under 500/mm³ vid ett tillfälle, eller vid mer än ett tillfälle fallit till mellan 500 och 1000/mm³.

Neutrofilantal under de första tre doserna med 60 mg/m ² /vecka	Neutrofilantal > 1000	Neutrofilantal ≥ 500 och < 1 000 (1 tillfälle)	Neutrofilantal ≥ 500 och < 1 000 (2 tillfällen)	Neutrofilantal < 500
Rekommenderad dos från och med den 4:e dosen	80	80	60	60

Om neutrofilantalet sjunker under 500/mm³ eller mer än en gång mellan 500 och 1 000/mm³ skall all behandling på dosnivån 80 mg/m² uppskjutas tills en återhämtning skett, och dosen reduceras till 60 mg/m² per vecka vid de följande 3 administreringstillfällena.

Neutrofilantal efter den 4:e dosen 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 för nästa administreringstillfälle	80		60	

Det är möjligt att åter öka dosen från 60 till 80 mg/m² per vecka om neutrofilantalet inte någon gång fallit under 500/mm³ eller till mellan 500 och 1 000/mm³ vid mer än ett tillfälle under de 3 administreringarna på dosnivån 60 mg/m², enligt samma regler som definierats för de första 3 administreringstillfällena.

Rekommenderad dosering vid kombinationsterapi

I kliniska studier har en oral dos på 80 mg/m² visats motsvara en intravenös dos på 30 mg/m² och en oral dos på 60 mg/m² motsvara en intravenös dos på 25 mg/m². Detta utgör grunden för rekommendationer vid kombinationsbehandling med alternerande intravenös och oral dosering av Navelbine.

För kombinationsterapi bör doseringen anpassas efter särskilt behandlingsprotokoll.

Även för patienter med en kroppsytta (BSA) ≥ 2 m² bör den totala dosen aldrig överskrida 120 mg/vecka vid 60 mg/m² och 160 mg/vecka vid 80 mg/m².

Administreringssätt

Navelbine mjuka kapslar får enbart administreras oralt. Kapslarna ska sväljas hela med vatten utan att tuggas eller sugas på. Det rekommenderas att kapslarna intas med måltid.

Äldre patienter

Klinisk erfarenhet har inte visat någon signifikant skillnad mellan äldre patienter vad gäller response rate, även om större känslighet hos vissa av dessa patienter inte kan uteslutas. Ålder påverkar inte vinorelbins farmakokinetik (se avsnitt 5.2).

Barn

Säkerhet och effekt vid behandling av barn har ej fastställts. Administrering till barn rekommenderas därför inte (se avsnitt 5.1).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Navelbine i standarddos 60 mg/m²/vecka kan ges till patienter med lindrig leverfunktionsnedsättning (bilirubin <1,5x ULN, och ALAT och/eller ASAT mellan 1,5 och 2,5 x ULN). Till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (bilirubin mellan 1,5 och 3 x ULN, oavsett ALAT- och ASAT-nivå) ska Navelbine ges med en dos på 50 mg/m²/vecka. Administrering av Navelbine kapslar till patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning rekommenderas inte. Det finns inte tillräckligt med data om denna population för att farmakokinetik, effekt och säkerhet ska kunna fastställas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Administrering till patienter med nedsatt njurfunktion

Då den renala utsöndringen är låg föreligger inga farmakokinetiska skäl för dosreducering av Navelbine till patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Användaranvisning: Se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot vinorelbin eller någon annan vincaalkaloid, eller mot något hjälpämne.
- Sjukdom som signifikant inverkar på absorptionen.
- Tidigare väsentligt kirurgiskt avlägsnande av magsäck eller tunntarm.
- Neutrofilantal under 1 500/mm³ eller allvarlig pågående eller nyligen genomgången infektion (inom 2 veckor).
- Trombocyttal <100 000/mm³.
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Patienter med icke småcellig lungcancer som kräver långtidsbehandling med syrgas.
- I kombination med vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Navelbine skall ges under överinseende av en läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

Om patienten av misstag tuggat eller sugit på kapseln skall munnen sköljas, helst med fysiologisk koksaltlösning, eller alternativt med vatten.

Om en kapsel delas eller skadas, är det flytande innehållet i kapslarna skadligt vid kontakt med hud, slemhinnor och ögon. Skadade kapslar skall ej användas utan återlämnas till apoteket, läkare eller sjukhus för att förstöras enligt gällande anvisningar. Om kontakt med innehållet ändå sker skall området sköljas noggrant med fysiologisk koksaltlösning eller i andra hand vatten.

Vid fall av kräkning inom några timmar efter intag av en dos ska upprepad administrering av den aktuella dosen ej ske. Understödjande behandling med exempelvis 5HT₃-antagonister (t ex ondansetron, granisetron) kan minska risken för kräkningar (se avsnitt 4.5).

Kapslarna ger en högre incidens av illamående och kräkningar än infusionsvätskan. Profylaktisk behandling med antiemetika rekommenderas.

Behandlingen skall utföras under noggrann hematologisk kontroll (bestämning av hemoglobinnivå, leukocyt-, neutrofil- och trombocytantal före varje administreringstillfälle).

Doseringen skall fastställas genom hematologiskt status.

- Om neutrofilantalet är under 1 500/mm³ och/eller trombocytantalet är under 100 000/mm³, skall behandlingen uppskjutas tills en återhämtning skett.
- Vid dosökning från 60 till 80 mg/m² per vecka efter den tredje administreringen, se avsnitt 4.2.
- Om neutrofilantalet är under 500/mm³, eller mer än en gång mellan 500 och 1 000/mm³ vid administrering av dosen 80 mg/m² skall administreringen inte bara skjutas upp utan också

reduceras till 60 mg/m²/vecka. Det är möjligt att öka dosen igen från 60 till 80 mg/m²/vecka (se avsnitt 4.2).

Då man i kliniska prövningar inlett behandlingen på dosnivån 80 mg/m² utvecklade några få patienter uttalade neutropena komplikationer vilket inkluderade patienter med dåligt allmäntillstånd. Därför rekommenderas att behandlingen inleds med 60 mg/m² för att ökas till 80 mg/m² endast om dosen tolereras, såsom beskrivs i avsnitt 4.2.

Om patienten uppvisar tecken eller symptom på infektion skall en omedelbar utredning genomföras.

Försiktighet

Särskild försiktighet skall iakttas vid förskrivning till patienter:

- som haft ischemisk hjärtsjukdom (se avsnitt 4.8)
- med dåligt allmäntillstånd.

Navelbine skall ej ges samtidigt som strålbehandling om strålområdet omfattar levern.

Navelbine kapslar rekommenderas inte i kombination med levande försvagade vacciner (vaccin mot gula febern är kontraindicerat) och starka hämmare eller inducerare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5). I likhet med alla cytostatika rekommenderas inte detta läkemedel i kombination med fenytoin (se avsnitt 4.5).

Oralt Navelbine har studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion vid följande dosering:

- 60 mg/m² till patienter med lindrig leverfunktionsnedsättning (bilirubin <1,5x ULN, och ALAT och/eller ASAT mellan 1,5 och 2,5 x ULN).
- 50 mg/m² till patienter med måttligt allvarlig leverfunktionsnedsättning (bilirubin mellan 1,5 och 3 x ULN, oavsett ALAT- och ASAT-nivå)

Vinorelbins säkerhet och farmakokinetik förändrades inte hos dessa patienter vid de testade doseringarna. Oralt Navelbine har inte studerats hos patienter med allvarlig leversjukdom.

Användning till dessa patienter rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Eftersom den renala utsöndringen är låg finns det ingen farmakokinetisk grund för att reducera dosen av Navelbine till patienter med försämrad njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Detta läkemedel innehåller 5,36 mg, 8,11 mg respektive 14,91 mg sorbitol i varje kapsel.

Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag 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 innehåller 5 mg, 7,5 mg respektive 20 mg alkohol (etanol) i varje kapsel.

Mängden i varje 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 gemensamma för alla cytostatika:

På grund av den ökade trombosrisken i samband med tumörsjukdomar är behandling med antikoagulantia vanligt förekommande. Den höga intra-individuella variabiliteten i koagulationsbenägenhet vid sjukdom och risken för interaktioner mellan orala antikoagulantia och kemoterapi

kräver en ökad monitorering av INR (International Normalised Ratio) i de fall det beslutas att behandla patienten med orala antikoagulantia.

- Samtidig användning är kontraindicerad:

Vaccin mot gula febern: Risk för fatal generaliserad vaccinsjukdom.

- Samtidig användning rekommenderas ej:

Levande försvagade vacciner (vaccin mot gula febern, se ”Samtidig användning är kontraindicerad”): Risk för fatal generaliserad vaccinsjukdom. Risken är förhöjd hos immunosuppressiva patienter genom deras underliggande sjukdom. Användning av inaktiverade vacciner rekommenderas om möjligt (poliomyelitis), se avsnitt 4.4.

Fenytoin: risk för förvärrande av kramper på grund av minskning av fenytoins gastrointestinala absorption.

- Samtidig användning kan övervägas:

Cyklosporin, takrolimus: kraftig immunsuppression med risk för lymfproliferation.

Interaktioner specifika för vinca-alkaloider:

- Samtidig användning kan övervägas:

Mitomycin C: Risken för bronkospasm och dyspné är förhöjd, och i sällsynta fall har interstitiell pneumonit observerats.

Navelbine är ett substrat för P-glykoprotein. Den kliniska relevansen är okänd, men försiktighet bör iaktas när Navelbine kombineras med hämmare eller inducerare av denna membrantransportör.

Interaktioner specifika för vinorelbin:

Vid kombination av Navelbine med andra läkemedel med känd benmärgstoxicitet är det troligt att de myelosuppressiva biverkningarna förvärras.

Då Navelbine metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4, kan en kombination med starka hämmare av detta isoenzym (t ex ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, HIV-proteashämmare, klaritromycin, telitromycin) öka koncentrationen av vinorelbin i blod, och en kombination med starka inducerare av detta isoenzym (t ex rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbiturater, Johannesört) minska koncentrationen av vinorelbin i blod. Kombination med starka hämmare eller inducerare av CYP3A4 rekommenderas därför inte.

Inga betydande farmakokinetiska interaktioner har observerats när Navelbine kombinerats med cisplatin under flera behandlingscykler. Förekomsten av granulocytopeni var dock högre vid behandling med Navelbine i kombination med cisplatin än vid behandling med enbart Navelbine.

Inga kliniskt signifikanta interaktioner har observerats när Navelbine kombinerats med ett flertal andra cytostatika (paklitaxel, docetaxel, capecitabin, oralt cyklofosfamid).

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

Tecken på en ökad incidens av neutropeni grad 3-4 sågs när intravenöst vinorelbin och lapatinib kombinerades i en klinisk fas I-studie. I denna studie var den rekommenderade dosen av intravenöst vinorelbin 22,5 mg/m² på dag 1 och dag 8, i ett 3-veckors schema, och i kombination med en daglig dos av 1000 mg lapatinib. Denna typ av kombination ska ges med försiktighet.

Samtidigt intag av föda påverkar inte farmakokinetiken för vinorelbin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräcklig mängd data från användning av vinorelbin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat embryotoxicitet och teratogenicitet (se avsnitt 5.3). På grundval av resultaten från djurstudier och läkemedlets farmakologiska verkan finns det en potentiell risk för embryo- och fosterskador.

Navelbine ska därför inte användas under graviditet, såvida inte de individuellt förväntade fördelarna klart överväger de potentiella riskerna. Om en kvinna blir gravid under behandlingen ska hon informeras om riskerna för det ofödda barnet och följas noga. Möjligheten till genetisk rådgivning ska övervägas.

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor:

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

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

Eftersom vinorelbin är genotoxiskt rekommenderas även genetisk rådgivning för dem som vill bli gravida efter behandlingen.

Amning

Uppgift saknas om vinorelbin passerar över i modersmjölk. Utsöndring av vinorelbin i modersmjölk har inte studerats i djurstudier.

En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas och amning måste avslutas innan behandling med Navelbine påbörjas (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Män som behandlas med vinorelbin avråds från att skaffa barn under behandlingen, och i 4 månader efter avslutad behandling. Rådgivning angående nedfrysning av spermier 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 effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts.

Baserat på den farmakodynamiska profilen påverkar vinorelbin inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet skall dock iakttas med anledning av vissa av de biverkningar som inrapporterats.

4.8 Biverkningar

Uppgifter om den totala förekomsten av biverkningar har erhållits från kliniska studier på 316 patienter (132 patienter med icke småcellig lungcancer samt 184 patienter med bröstcancer) vilka fått Navelbine kapslar i den rekommenderade doseringen (först tre administreringar med 60 mg/m²/vecka, därefter 80 mg/m²/vecka).

Inrapporterade biverkningar omnämns nedan per organsystem och frekvens.

Ytterligare biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen och i kliniska prövningar har lagts till enligt MedDRA-klassificeringen med frekvensen "ingen känd frekvens".

Mycket vanliga	>1/10
Vanliga	≥1/100, <1/10
Mindre vanliga	≥1/1000, <1/100
Sällsynta	≥1/10000, <1/1000

Mycket sällsynta	<1/10000
Ingen känd frekvens	Kan inte beräknas från tillgängliga data

För reaktionerna användes NCI toxicitetskriterier (grad 1=G1, grad 2=G2, grad 3=G3, grad 4=G4, grad 1-4= G1-4, grade 1-2=G1-2; grad 3-4=G3-4).

Biverkningar rapporterade för Navelbine kapslar:

Erfarenhet från kliniska prövningar:

De vanligaste biverkningarna var benmärgsdepression med neutropeni, anemi och trombocytopeni, gastrointestinal toxicitet med illamående, kräkning, diarré, stomatit och förstoppning. Trötthet och feber inrapporterades också som mycket vanliga biverkningar.

Erfarenhet efter marknadsföring:

Navelbine kapslar används som monoterapi eller i kombination med andra cytostatika såsom cisplatin eller capecitabin.

De vanligast inrapporterade biverkningarna efter marknadsintroduktion berör följande organklasser: Blodet och lymfsystemet, magtarmkanalen och allmänna symtom och symtom på administreringsstället. Detta överensstämmer med erfarenheterna från biverkningsrapportering i kliniska prövningar.

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga: Bakteriella, virala eller svampinfektioner utan neutropeni med olika lokalisering, G1-4: 12,7 %; G3-4: 4,4 %.

Vanliga: Bakteriella, virala eller svampinfektioner beroende på benmärgsdepression och/eller nedsatt immunförsvar (neutropena infektioner) som vanligtvis är reversibla med lämplig behandling.
Neutropen infektion: G3-4: 3,5 %.

Ingen känd frekvens: Neutropen sepsis.
Komplikerad septikemi, ibland med dödlig utgång.
Svår sepsis, i vissa fall med annan organsvikt.
Septikemi.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: Benmärgsdepression ledande till främst neutropeni G1-4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G4: 25,9 %, 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 associerad med feber över 38 °C rapporterades hos 2,8 % av patienterna.

Ingen känd frekvens: Trombocytopeni G3-4
Pancytopeni

Endokrina systemet

Ingen känd frekvens: Onormal utsöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: Anorexi G1-2: 34,5 %; G3-4: 4,1 %,

Ingen känd frekvens: Allvarlig hyponatremi.

Psykiska störningar

Vanliga: Insomnia, G1-2: 2,8 %.

Centrala och perifera nervsystemet

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

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 %,
Smakförändringar: G1-2: 3,8 %.

Mindre vanliga: Ataxi grad 3: 0,3 %.

Ingen känd frekvens: Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom

Ögon

Vanliga: Synnedsättning G1-2: 1,3 %.

Hjärta

Mindre vanliga: Hjärtsvikt och hjärtrytmrubbning.

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

Blodkärl

Vanliga: Arteriell hypertension G1-4: 2,5 %; G3-4: 0,3 %
Arteriell hypotension G1-4: 2,2 %; G3-4: 0,6 %.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

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

Ingen känd frekvens: Pulmonell embolism

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående G1-4: 74,7 %; G3-4: 7,3 %;
Kräkningar G1-4: 54,7 %; G3-4: 6,3 %. Understödjande behandling (såsom orala 5HT₃-antagonister) kan reducera förekomsten av illamående och kräkningar.
Diarré G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7 %,
Stomatit G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9 %,
Buksmärta: G1-4: 14,2 %,
Förstoppning G1-4: 19 %, G3-4: 0,9 %. Förskrivning av laxermedel kan vara lämpligt till patienter med anamnes på förstoppning och/eller som erhåller samtidig behandling med morfin eller morfin-liknande 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 % rapporterades (i undantagsfall fatalt).
Behandlingen kan återupptas när tarmen återgått till normal motilitet.

Ingen känd frekvens: Gastro-intestinal blödning.

Lever och gallvägar

Vanliga: Hepatiska rubbningar: G1-2: 1,3 %.

Ingen känd frekvens: Övergående förhöjda värden på leverfunktionstester

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: Alopeci, vanligtvis av mild art, G1-2: 29,4 % kan uppträda

Vanliga: Hudreaktioner G1-2: 5,7 %.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Artralgi inkluderande 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 symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Trötthet/sjukdomskänsla G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5 %,
Feber G 1-4: 13,0 %, G3-4: 12,1 %.

Vanliga: Smärta inkluderande smärta vid tumörstället G 1-4: 3,8 %, G3-4: 0,6 %, Frossa: G1-2: 3,8 %.

Undersökningar

Mycket vanliga: Viktförlust G1-4: 25 %, G3-4: 0,3 %.

Vanliga: Viktökning G1-2: 1,3 %.

För den intravenösa formuleringen av Navelbine har följande ytterligare biverkningar rapporterats: systemiska allergiska reaktioner, svåra parestesier, svaghet i nedre extremiteter, hjärtrytmrubbningar, rodnad, perifer kyla, kollaps, angina pectoris, bronkospasm, interstitiell pneumopati, pankreatit, palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom, akut andnödssyndrom, ibland dödlig.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Överdosering med Navelbine kapslar kan resultera i benmärgshypoplasi, ibland förenad med infektion, feber, paralytisk ileus och leverbesvär.

Generell symptomatisk behandling tillsammans med blodtransfusion, tillväxtfaktorer och bredspektrumantibiotika skall sättas in efter bedömning av behandlande läkare. Noggrann kontroll av leverfunktionen rekommenderas. Det finns ingen känd antidot för Navelbine.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vinca-alkaloider, Cytostatika/cytotoxiska medel.
ATC-kod L01CA04.

Vinorelbin är ett antineoplastiskt läkemedel av vinca-alkaloidfamiljen, men till skillnad från alla andra vinca-alkaloider har vinorelbins catharantindel modifierats. På molekylnivå påverkar vinorelbin den dynamiska jämvikten av tubulin i mikrotubuli i cellen. Vinorelbin hämmar polymerisering av tubulin och binder företrädesvis till mitotiska mikrotubuli, och påverkar endast axonala mikrotubuli vid höga koncentrationer. Induktion av spiralisering av tubulin är mindre än den för vinkristin. Vinorelbin blockerar mitosen vid G2-M, vilket orsakar celldöd i interfase eller vid påföljande mitos.

Navelbines säkerhet och effekt hos pediatrika patienter har inte fastställts. Kliniska data från två en-armade fas II-studier med intravenöst vinorelbin som gavs till 33 respektive 46 pediatrika patienter med återkommande solida tumörer, inkluderande rhabdomyosarkom, andra mjukdelssarkom, Ewings sarkom, liposarkom, synovialt sarkom, fibrosarkom, cancer i centrala nervsystemet, osteosarkom, neuroblastom vid doser på 30 till 33,75 mg/m² dag 1 och dag 8 var tredje vecka eller en gång i veckan i 6 veckor var åttonde vecka, visade ingen betydelsefull klinisk aktivitet. Toxicitetsprofilen liknade den som rapporterades för vuxna patienter (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska parametrar för vinorelbin har utvärderats i blod.

Absorption

Efter oral administrering absorberas vinorelbin snabbt och T_{max} uppnås efter 1,5-3 timmar, med en maximal blodkoncentration (C_{max}) på ca 130 ng/ml, vid dosnivån 80 mg/m².

Den absoluta biotillgängligheten är omkring 40 % och samtidigt intag av föda påverkar ej upptaget av vinorelbin.

Oral dosering med 60 och 80 mg/m² vinorelbin motsvarar intravenös dosering med 25 respektive 30 mg/m².

Exponeringen för vinorelbin i blod ökar proportionellt med dosen upp till 100 mg/m².

Den interindividuella variabiliteten i upptag är jämförbar för oralt och intravenöst administrerat vinorelbin.

Distribution

Vinorelbin har en stor distributionsvolym (V_d) vid steady state, i genomsnitt 21,2 l/kg (intervall 7,5-39,7 l/kg), vilket tyder på omfattande vävnadsdistribution.

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

Pulmonella kirurgiska biopsier har visat att vinorelbin har ett betydande upptag i lungorna med koncentrationer upp till 300-faldigt högre än i serum. I en skiktröntgenstudie på rätta återfanns vinorelbin inte i centrala nervsystemet. Relevansen för människa är inte känd.

Metabolism

Alla vinorelbins metaboliter bildas av CYP3A4 isoform av cytokrom P450, 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 i eliminationsfasen är ca 40 timmar. Clearance är högt, 0,72 l/h/kg (intervall 0,32-1,26 l/h/kg) vilket är samma storleksordning som hepatiskt flöde.

Utsöndring via gallan är den huvudsakliga eliminationsvägen både för metaboliter och för oförändrat vinorelbin, som är den huvudsakliga utsöndrade substansen. Den renala eliminationen är låg (<5 % av administrerad dos) och består främst av oförändrat vinorelbin.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Effekten av njurdysfunktion på vinorelbins farmakokinetik har inte studerats. Dosreduktion vid reducerad njurfunktion är inte indikerat för vinorelbin på grund av låg renal elimination.

Farmakokinetiken för oralt administrerat vinorelbin ändrades inte efter administrering av 60 mg/m² till patienter med lindrig leverfunktionsnedsättning (bilirubin <1,5xULN och ALAT och/eller ASAT mellan 1,5 och 2,5 x ULN) och 50 mg/m² till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (bilirubin från 1,5 till 3 x ULN, oavsett ALAT- och ASAT-nivå). Navelbine rekommenderas inte till patienter med allvarlig leversjukdom, då inga data finns tillgängliga (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Äldre patienter

En studie med oralt vinorelbin till äldre patienter (≥ 70 år) med icke småcellig lungcancer visade att ålder inte har någon inverkan på vinorelbins farmakokinetik. Men för äldre och svaga patienter ska dock försiktighet iakttas när Navelbinedosen ökas (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Ett starkt samband har visats mellan blodexponering (AUC) av vinorelbin och hematologisk toxicitet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagen och karcinogen potential

I djurstudier inducerade vinorelbin aneuploidi och polyploidi. Det kan antas att vinorelbin kan orsaka genotoxiska effekter också i människa. Resultat från studier av den carcinogena potentialen i mus och råtta var negativa, men endast låga doser har testats.

Reproduktionseffekter

I reproduktionsstudier på djur observerades effekter vid subterapeutiska doser. Toxiska effekter på embryon och foster noterades, såsom intrauterin tillväxthämning och försenad benbildning.

Teratogenicitet (kotfusion, saknade revben) observerades vid doser toxiska för modern. Dessutom var spermatogenes och sekretion från prostata och sädesblåsan nedsatt, medan fertiliteten hos råtta ej var minskad.

Säkerhetsfarmakologi

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Lösning i kapseln:

- Vattenfri etanol
- Renat vatten
- Glycerol
- Makrogol 400

Kapselskal:

- Gelatin
- Glycerol 85 %

- Anidrisorb 85/75 (innehåller sorbitol (E420), sorbitan-1,4, mannitol (E421), superiora polyoler)
- Titandioxid (E171), röd (30 mg) och gul (20 mg, 80 mg) järnoxid (E172)
- Medellånga triglycerider
- PHOSAL 53 MCT (innehåller fosfatidylkolin, glycerider)

Tryckfärg:

- Karminsyra (E120)
- Natriumhydroxid
- Aluminiumkloridhexahydrat
- Hypromellos
- Propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Navelbine 20 mg, 30 mg mjuk kapsel: 3 år

Navelbine, 80 mg mjuk kapsel: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid 2 °C – 8 °C (i kylskåp).

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PVDC/aluminium.

Förpackningsstorlekar:

Kartong innehållande 1 blisterkarta med 1 kapsel på 20, 30 respektive 80 mg.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

Öppningsanvisning

1. Klipp itu blisterkartan utefter den svarta streckade linjen
2. Dra av den mjuka plastfolien
3. Tryck ut kapseln genom aluminiumfolien

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pierre Fabre Medicament
Les Cauquillous
81500 Laval
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 16379

30 mg: 16380

80 mg: 16382

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2003-06-27 / 2008-06-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-08-05