

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Navirel 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vinorelbin (som tartrat) 10 mg/ml

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös till svagt gul lösning.

Engångsbruk.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

Vinorelbin ska administreras som långsam bolusinfusion (6-10 minuter) efter spädning i 20-50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller i glukos 5 % (w/v) injektionsvätska, lösning.

Den perifera infusionstiden på 6 till 10 minuter måste respekteras eftersom risken för venös irritation ökar om exponeringstiden för den perifera infusionen ökar.

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

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

Högsta totala dos per administrering: 60 mg.

Dosjusteringar

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Får endast administreras intravenöst efter lämplig spädning.

Intratekal administrering av vinorelbin kan vara livshotande!

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

- Vinorelbin ska administreras under överinseende av en läkare med erfarenhet av kemoterapi.
- Vinorelbin får endast administreras intravenöst. Intratekal administrering är kontraindicerad. Administrering ska alltid följas av en infusion med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) med minst 250 ml för att spola igenom venen.

- Vinorelbin får endast ges intravenöst: det är mycket viktigt att kontrollera att kanylen har placerats korrekt i venen innan infusionen med vinorelbin påbörjas. Om läkemedlet extravaserar under intravenös administrering kan detta ge betydande lokal irritation. I detta fall måste infusionen avbrytas omedelbart, venen spolas igenom med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) och resterande dos administreras i en annan ven. Dessutom stöder publicerade data användning av behandling med hyaluronidas och torr värme i händelse av extravasering. Konsultation med en plastikkirurg rekommenderas vid tidiga stadier av nekros eller kompartmentsyndrom, ihållande eller progressiv smärta eller behandlingssvikt med konservativ behandling.
- Behandlingen ska ske under noggrann hematologisk kontroll (bestämning av hemoglobinnivå och antal leukocyter, granulocyter och trombocyter före varje ny injektion). Den dosbegränsande biverkningen är i huvudsak neutropeni. Denna biverkning är icke-kumulativ och uppnår nadir mellan 7 och 14 dagar efter administrering, och är snabbt övergående inom 5 till 7 dagar. Om antalet neutrofiler är $< 1\,500/\text{mm}^3$ och/eller antalet trombocyter är lägre än $100\,000/\text{mm}^3$, ska behandlingen skjutas upp tills värdena normaliserats och patienten bör observeras. Administrering av läkemedlet förväntas skjutas upp med 1 vecka i cirka 35 % av behandlingskurerna.
- Om patienten uppvisar tecken eller symtom som tyder på infektion ska en snabb undersökning genomföras.

Försiktighet

- Vid signifikant nedsatt leverfunktion bör dosen reduceras: försiktighet rekommenderas och noggrann kontroll av hematologiska parametrar är nödvändig (se avsnitt 4.2 och 5.2).
- Vid nedsatt njurfunktion krävs ingen dosjustering på grund av den låga graden av njurutsöndring (se avsnitt 4.2 och 5.2).
- Vinorelbin ska inte ges samtidigt som strålbehandling om behandlingsfältet innefattar levern.
- Starka CYP3A4-hämmare eller -inducerare ska administreras med försiktighet på grund av risken för påverkan på vinorelbin-koncentrationen (se avsnitt 4.5).
- Detta läkemedel rekommenderas i allmänhet inte i kombination med itraconazol (liksom alla vincaalkaloider) och fenytoin (liksom alla cytotoxiska medel) (se avsnitt 4.5).
- Detta läkemedel är särskilt kontraindicerat med vaccin mot gula febern och samtidig användning tillsammans med andra levande, försvagande vacciner rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).
- För att undvika bronkospasm – särskilt vid samtidig användning med mitomycin C – ska lämpliga förebyggande åtgärder övervägas. Patienter som behandlas polikliniskt ska informeras om att ta kontakt med läkare vid dyspné.
- Pulmonell toxicitet, inklusive svår akut bronkospasm, interstitiell pneumonit eller andnödssyndrom (ARDS) som förekommer vid användning av den intravenösa farmaceutiska formen av vinorelbin, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Den genomsnittliga tiden när ARDS förekom efter administrering av vinorelbin var efter en vecka (intervall 3 till 8 dagar). Infusionen måste omedelbart avbrytas hos patienter som utvecklar oförklarlig dyspné eller har tecken på lungtoxicitet.
- Interstitiell lungsjukdom har rapporterats i flera fall bland den japanska befolkningen. Särskild uppmärksamhet ska iakttas för denna särskilda befolkning.

- Det rekommenderas att särskild försiktighet iaktas för patienter med ischemisk hjärtsjukdom i anamnesen (se avsnitt 4.8).
- All kontakt med ögonen måste noggrant undvikas: det finns en risk för kraftig irritation och till och med kornealsår om läkemedlet sprejas under tryck. Om kontakt förekommer ska ögat omedelbart sköljas med rikligt med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner som är vanliga för alla cytotoxiska medel

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

Samtidig behandling ej rekommenderad

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

Samtidig behandling kontraindicerad

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

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

Samtidig behandling att ta i beaktande

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

Interaktioner som är specifika för vincaalkaloider

Samtidig behandling ej rekommenderad

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

Samtidig behandling att ta i beaktande

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

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

Interaktioner som är specifika för vinorelbin

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

Eftersom CYP3A4 i huvudsak är involverad i vinorelbins metabolism kan en kombination med starka hämmare av detta isoenzym (t.ex. itrakonazol, ketokonazol, klaritromycin, erytromycin och ritonavir) öka vinorelbinkoncentrationen i blodet och en kombination med starka inducerare av detta isoenzym (t.ex. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin och johannesört) kan minska vinorelbinkoncentrationen i blodet.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

Fertila kvinnor

På grund av kontraindikation vid graviditet och vinorelbins gentoxiska potential (se avsnitt 5.3), måste fertila kvinnor använda effektiv preventivmetod under och i minst 7 månader efter avslutad behandling, och ska informera sin läkare om de blir gravida.

Amning

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

Fertilitet

Män som behandlas med vinorelbin tillråds att inte skaffa barn under och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Rådgivning gällande konservering av spermier bör sökas före behandlingen på grund av risken för irreversibel sterilitet orsakad av behandling med vinorelbin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

Lista över biverkningar i tabellform

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

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

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

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

Infektioner och infestationer	<u>Vanliga</u> Bakterie-, virus- eller svampinfektion på olika ställen (luftvägar, urinvägar, magtarmkanalen), lindriga till måttliga och vanligtvis övergående med lämplig behandling. <u>Mindre vanliga</u> Svår sepsis med annan organsvikt, septikemi. <u>Mycket sällsynta</u> Komlicerad septikemi, letal septikemi. <u>Ingen känd frekvens</u> Neutropen sepsis (med risk för dödlig utgång i 1,2 % av fallen).
Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Benmärgsdepression som i huvudsak leder till neutropeni (G3: 24,3 % och G4: 27,8 % vid monoterapi), övergående inom 5 till 7 dagar och icke-kumulativ över tid, anemi (G3-4: 7,4 % vid monoterapi). <u>Vanliga</u> Trombocytopeni (G3-4: 2,5 %) kan förekomma men är sällan svår. <u>Ingen känd frekvens</u> Febril neutropeni, pancytopeni.
Immunsystemet	<u>Vanliga</u> Allergiska reaktioner (i hud och luftvägar). <u>Ingen känd frekvens</u> Systemiska allergiska reaktioner (anafylaktisk reaktion eller chock, anafylaktoid reaktion, angioödem).
Endokrina systemet	<u>Ingen känd frekvens</u>

	Inadekvat ADH-sekretion (SIADH).
Metabolism och nutrition	<u>Sällsynta</u> Svår hyponatremi. <u>Ingen känd frekvens</u> Anorexi.
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Neurologiska störningar (G3: 2,6 %, G4: 0,1 %) inklusive bortfall av djupa senreflexer. Svaghet i nedre extremiteterna har rapporterats efter långvarig kemoterapi. <u>Mindre vanliga</u> Svår parestesi med sensoriska och motoriska symtom. Dessa biverkningar är i allmänhet övergående. <u>Mycket sällsynta</u> Guillain-Barrés syndrom. <u>Ingen känd frekvens</u> Huvudvärk, yrsel, ataxi, posteriort reversibelt encefalopatisyndrom.
Hjärtat	<u>Sällsynta</u> Ischemiska hjärtsjukdomar som angina pectoris, övergående EKG-förändringar, hjärtinfarkt, ibland med dödlig utgång. <u>Mycket sällsynta</u> Takykardi, palpitationer och hjärtrytmrubbningar. <u>Ingen känd frekvens</u> Hjärtsvikt.
Blodkärl	<u>Mindre vanliga</u> Hypotoni, hypertoni, rodnad och perifer kyla. <u>Sällsynta</u> Svår hypotoni, kollaps.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mindre vanliga</u> Dyspné och bronkospasm kan förekomma i samband med vinorelbinbehandling liksom med andra vincaalkaloider. <u>Sällsynta</u> Interstitiell lungsjukdom, ibland med dödlig utgång, har rapporterats. <u>Mycket sällsynta</u> Respiratorisk insufficiens. <u>Ingen känd frekvens</u> Hosta (G1-2), pulmonell embolism, andnödssyndrom (ibland dödligt).
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Förstoppning är det huvudsakliga symtomet (G3-4: 2,7 %) som i sällsynta fall utvecklas till paralytisk ileus med vinorelbin som monoterapi

	(G3-4: 4,1 %) och med vinorelbin i kombination med andra cytostatika. Illamående och kräkningar (G1-2: 30,4 %, G3-4: 2,2 % vid monoterapi, behandling med antiemetika kan minska förekomsten), stomatit (G1-4: 15 % vid monoterapi), esofagit. <u>Vanliga</u> Diarré (vanligtvis lindrig till måttlig). <u>Sällsynta</u> Paralytisk ileus, behandlingen kan återupptas efter att tarmrörelserna har normaliserats, pankreatit. <u>Ingen känd frekvens</u> Gastrointestinal blödning, allvarlig diarré, buksmärtor.
Lever och gallvägar	<u>Mycket vanliga</u> Tillfälligt förhöjda leverfunktionsprover (G1-2) utan kliniska symtom har rapporterats (förhöjt totalt bilirubin, förhöjda alkaliska fosfataser, förhöjt aspartataminotransferas hos 27,6 %, förhöjt alaninaminotransferas hos 29,3 %).
Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Alopeci, vanligtvis lindrig (G3-4: 4,1 % vid monoterapi). <u>Sällsynta</u> Allmänna hudreaktioner. <u>Ingen känd frekvens</u> Palmoplantar erytrodysestesi, hudhyperpigmentering (serpentine supravenuous hyperpigmentation).
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Vanliga</u> Myalgi, artralgi, käksmärta.
Njurar och urinvägar	<u>Vanliga</u> Förhöjt kreatinin.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Asteni, trötthet, feber, smärta på olika ställen inklusive bröstsmärta och smärta vid tumörstället. Reaktionen vid injektionsstället kan innefatta erytem, brännande smärta, venmissfärgning och lokal flebit (G3-4: 3,7 % med vinorelbin som cytostatisk monoterapi). <u>Sällsynta</u> Nekros på injektionsstället (korrekt placering av intravenös kanyl eller kateter och bolusinjektion följt av riklig spolning av venen kan begränsa dessa biverkningar). <u>Ingen känd frekvens</u> Frossa (G1-2)
Undersökningar och provtagningar	<u>Ingen känd frekvens</u> Viktminskning

För den orala beredningen av vinorelbin rapporterades följande ytterligare biverkningar: smakstörning, synnedsättning, sömnlöshet, dysfagi, viktökning, dysuri och andra genitourinära symtom.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, vincaalkaloider och analoger. ATC-kod: L01CA04

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

Verkningsmekanism

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

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts på effekten av nedsatt njurfunktion på vinorelbins disposition, men dosreduktion är inte indicerat på grund av den låga graden av njurutsöndring.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levermetastaser förekom endast förändringar i vinorelbins genomsnittliga clearance då mer än 75 % av levern var påverkad. Hos 6 cancer patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (bilirubin $\leq 2 \times$ ULN (övre normalvärdesgränsen) och aminotransferaser $> 5 \times$ ULN) som behandlades med upp till 25 mg/m² och 8 cancerpatienter med gravt nedsatt leverfunktion (bilirubin $> 2 \times$ ULN och/eller aminotransferaser $\leq 5 \times$ ULN) som behandlades med upp till 20 mg/m², var genomsnittlig total clearance i de två grupperna jämförbar med den hos patienter med normal leverfunktion. Dessa data är emellertid kanske inte representativa för patienter med minskad kapacitet att eliminera den aktiva substansen via levern och därför rekommenderas försiktighet för patienter med gravt nedsatt leverfunktion och noggrann kontroll av hematologiska parametrar är nödvändig (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Äldre

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

I oöppnad förpackning: 3 år.

Efter öppnande och spädning:

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

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

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

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

Vinorelbin ska administreras som långsam bolusinfusion under 6-10 minuter efter spädning i 20-50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller i glukos 5 % (w/v) injektionsvätska, lösning.

Den perifera infusionstiden på 6 till 10 minuter måste respekteras eftersom risken för venös irritation ökar om exponeringstiden för den perifera infusionen ökar.

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

Vinorelbin får endast ges intravenöst: det är mycket viktigt att kontrollera att kanylen har placerats korrekt i venen innan infusionen med vinorelbin påbörjas. Om läkemedlet extravaserar under intravenös administrering kan detta ge betydande lokal irritation. I detta fall måste infusionen avbrytas omedelbart, venen spolas igenom med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) och resterande dos administreras i en annan ven. Dessutom stöder publicerade data användning av behandling med hyaluronidas och torr värme i händelse av extravasering. Konsultation med en plastikkirurg rekommenderas vid tidiga stadier av nekros eller kompartmentsyndrom, ihållande eller progressiv smärta eller behandlingssvikt med konservativ behandling.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22735

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2005-12-16 / 2010-03-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-03