

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Navelbine 20 mg kapsel, myk
Navelbine 30 mg kapsel, myk
Navelbine 80 mg kapsel, myk

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Navelbine 20 mg myk kapsel inneholder vinorelbintartrat 27,70 mg (tilsvarende vinorelbin 20 mg).

Navelbine 30 mg myk kapsel inneholder vinorelbintartrat 41,55 mg (tilsvarende vinorelbin 30 mg).

Navelbine 80 mg myk kapsel inneholder vinorelbintartrat 110,80 mg (tilsvarende vinorelbin 80 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

Hjelpestoff med kjent effekt: etanol, sorbitol (E420).

Navelbine 20 mg myk kapsel

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

Navelbine 30 mg myk kapsel

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

Navelbine 80 mg myk kapsel

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

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk
20 mg: Lysebrun, myk gelatinkapsel påtrykt N20.
30 mg: Rosa, myk gelatinkapsel, påtrykt N30.
80 mg: Lysegul, myk gelatinkapsel, påtrykt N80.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vinorelbin er indisert til voksne pasienter til behandling av:

- fremskreden ikke-småcellet lungekreft som monoterapi eller i kombinasjon med annen kjemoterapi
- som adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi
- fremskreden brystkreft som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Hos voksne pasienter:
 Anbefalt dosering ved monoterapi:
Første tre doser
 60 mg/m² kroppsoverflate én gang i uken.

Påfølgende doser

Etter tredje dosering anbefales det å øke dosen av Navelbine myke kapsler til 80 mg/m² en gang i uken, unntatt til pasienter hvor nøytrofiltallet en gang har falt til under 500/mm³ eller flere ganger til 500–1000/mm³ i løpet av de tre første doseringer med 60 mg/m².

Nøytrofiltall ved de 3 første doser med 60 mg/m ² /uke	Nøytrofiltall >1000	Nøytrofiltall ≥500 og <1000 (1 episode)	Nøytrofiltall ≥500 og <1000 (2 episoder)	Nøytrofiltall <500
Anbefalt dose fra og med 4. dose	80	80	60	60

Hvis nøytrofiltallet er falt til under 500/mm³ eller flere ganger til 500–1000/mm³, skal behandling med 80 mg/m² avvente normalisering og dosen reduseres fra 80 til 60 mg/m² i uken de tre påfølgende ganger.

Nøytrofiltall etter 4. dose med 80 mg/m ² /uke	Nøytrofiltall >1000	Nøytrofiltall ≥500 og <1000 (1 episode)	Nøytrofiltall ≥500 og <1000 (2 episoder)	Nøytrofiltall <500
Anbefalt dose fra og med neste dosering	80		60	

Det er mulig å øke dosen fra 60 til 80 mg/m² i uken igjen hvis nøytrofiltallet ikke falt til under 500/mm³ eller flere ganger til 500–1000/mm³ i løpet av 3 doseringer med 60 mg/m², i henhold til de ovenfor fastlagte regler for de tre første dosene.

Kliniske studier har vist at en oral dose på 80 mg/m² tilsvarer 30 mg/m² av den intravenøse legemiddelformen, og 60 mg/m² tilsvarer 25 mg/m². Dette har vært grunnlaget for kombinasjonsregimer som veksler mellom intravenøse og orale former som gjør det enklere for pasienten.

Ved kombinasjonsbehandling tilpasses dose og tidspunkt til behandlingsprotokollen.

Selv til pasienter med en kroppsoverflate ≥2 m² bør samlet dose aldri overstige 120 mg per uke på 60 mg/m² og 160 mg/uke på 80 mg/m².

Administrasjon

Navelbine må kun gis oralt.
 Navelbine skal svelges med vann uten å tygge eller suge kapselen.
 Det anbefales å ta kapselen til et lite måltid.

Administrasjon hos eldre

Klinisk erfaring har ikke vist relevante forskjeller i respons hos eldre mht. responsraten, men større følsomhet hos enkelte pasienter kan ikke utelukkes. Alder endrer ikke vinorelbinens farmakokinetikk (se pkt. 5.2).

Administrasjon hos barn

Sikkerhet og effekt er ikke klarlagt hos barn, og legemidlet anbefales derfor ikke (se pkt. 5.1).

Administrasjon hos pasienter med leversvikt

Navelbine kan administreres med standard dose på 60 mg/m² per uke hos pasienter med mild leversykdom (bilirubin < 1,5 x ULN, og ALAT og/eller ASAT på mellom 1,5 og 2,5 x ULN). Hos

pasienter med moderat leversykdom (bilirubin på mellom 1,5 og 3 x ULN, uavhengig av ALAT og ASAT) må Navelbine administreres med en dose på 50 mg/m² per uke. Administrasjon av Navelbine til pasienter med alvorlig leversykdom anbefales ikke på grunn av at det ikke finnes tilstrekkelige data for denne populasjonen til å evaluere farmakokinetikk, effekt og sikkerhet (se pkt. 4.4, 5.2).

Administrasjon hos pasienter med nyreinsuffiensi

Ut fra den ubetydelige nyreutskillelsen er det ingen farmakokinetisk begrunnelse for å redusere dosen med Navelbine hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4, 5.2).

For veiledning for bruk/håndtering henvises til pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent overfølsomhet overfor vinorelbin, andre vinkaalkaloider eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Sykdom som signifikant påvirker absorpsjon (malabsorpsjonssyndrom)
- Tidligere betydelig kirurgisk fjerning av mave eller tynntarm
- Nøytrofiltall <1500/mm³ eller alvorlig infeksjon, nåværende eller nylig (de siste 2 uker)
- Plaketall < 100 000/mm³
- Amming (se pkt. 4.6)
- Pasienter med behov for langtids oksygenterapi
- I kombinasjon med gulfebervaksine (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Det anbefales at Navelbine myke kapsler gis under tilsyn av en kvalifisert lege med erfaring innen kjemoterapi.

Hvis pasienten ved en feiltagelse tygger eller suger kapselen, skal munnen skylles med vann eller fortrinnsvis med fysiologisk saltvann. Det flytende innholdet er lokalirriterende, og hvis kapselen er utett eller skadet kan det medføre skader ved kontakt med hud, slimhinner eller øyne. Skadede kapsler må ikke svelges og skal returneres til apoteket, legen eller sykehuset for korrekt destruksjon. Ved kontakt med kapselinnholdet skal det straks skylles grundig med vann eller fortrinnsvis med fysiologisk saltvann.

Kapslene gir i større grad kvalme, brekninger og diaré enn intravenøs administrering av vinorelbin. Profylaktisk behandling med for eksempel 5-HT₃ reseptorantagonister anbefales. Ved oppkast innen få timer etter legemiddelinntak, må den aktuelle dosen aldri erstattes. Understøttende behandling (som 5-HT₃-antagonister, f.eks. ondansetron eller granisetron) kan redusere risikoen for oppkast (se pkt. 4.5).

Dette legemidlet inneholder små mengder etanol (alkohol), mindre enn 100 mg per dose.

Grundig hematologisk kontroll skal foretas under behandlingen (fastsettelse av hemoglobinnivå og leukocytt-, nøytrofil- og plaketallet på dagen for hver ny dosering).

Doseringen bør bestemmes av hematologisk status

- Hvis nøytrofiltallet er under 1 500/mm³ og/eller trombocytallet er lavere enn 100 000/mm³, skal behandlingen utsettes til normalisering.
- Ved doseøkning fra 60 til 80 mg/m² per uke, og etter tredje dosering, se pkt. 4.2
- For doser på 80 mg/m², og hvis nøytrofiltallet faller lavere enn 500/mm³ eller flere ganger til 500–1000/mm³, skal ikke doseringen bare utsettes, men også reduseres til 60 mg/m² per uke. Det er mulig å øke dosen igjen fra 60 til 80 mg/m² per uke, se pkt. 4.2.

I kliniske studier hvor behandling ble startet med 80 mg/m², utviklet noen få pasienter alvorlige nøytropenikomplikasjoner, inkludert dem med nedsatt almenntilstand. Det anbefales derfor en startdose på 60 mg/m² som økes til 80 mg/m² hvis dosen tolereres, som beskrevet i pkt. 4.2.

Hvis pasienten viser tegn eller symptomer som tyder på infeksjon, skal dette straks utredes.

Forsiktighetsregler

Det skal utvises spesiell forsiktighet ved foreskrivning til pasienter med iskemisk hjertesykdom i anamnesen (se pkt. 4.8) eller nedsatt almenntilstand.

Vinorelbin bør ikke gis samtidig med stråleterapi som omfatter leveren.

Dette produktet er kontraindisert med gulfebevaksine, og bruk sammen med andre levende svekkede vaksiner anbefales ikke. Det bør utvises forsiktighet når Navelbine kombineres med sterke inhibitorer eller indukere av CYP3A4 (se pkt. 4.5), og kombinasjonen med fenytoin (i likhet med alle cytotoksiner) og med itraconazol (i likhet med alle vinkaalkaloider), anbefales ikke.

Oral Navelbine er undersøkt hos pasienter med leversykdom ved følgende doser:

- 60 mg/m² hos pasienter med mild leversykdom (bilirubin < 1,5 x ULN, og ALAT og/eller ASAT fra 1,5 til 2,5 x ULN);

- 50 mg/m² hos pasienter med moderat leversykdom (bilirubin på mellom 1,5 og 3 x ULN, uavhengig av ALAT- og ASAT-nivåer).

Sikkerhet og farmakokinetikk til vinorelbin ble ikke endret hos disse pasientene ved testede doser.

Oral Navelbine er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig leversykdom, og bruken anbefales derfor ikke hos disse pasientene (se pkt. 4.2, 5.2).

Da legemidlet i liten grad utskilles via nyrene, er det ingen farmakokinetisk grunn for å redusere dosen av vinorelbin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Dette legemidlet inneholder 5,36 mg, resp. 8,11 mg, resp. 14,91 mg sorbitol i hver kapsel.

Inneholdet av sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk, kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

Dette legemidlet inneholder 5 mg, resp. 7,5 mg, resp. 20 mg alkohol (etanol) i hver kapsel.

Mengden per kapsel av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 1 ml øl eller 1 ml vin.

Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner som er vanlige for alle cytotoksiner:

Grunnet økt trombotisk risiko ved tumorsykdommer er antikoagulerende behandling vanlig. Stor variasjon av koaguleringssevne under sykdommen blant individene og muligheten for interaksjon mellom orale antikoagulanter og kjemoterapi mot kreft, krever hyppigere INR-overvåking (International Normalised Ratio) hvis man velger å behandle pasienten med orale antikoagulanter.

- Samtidig bruk kontraindikerer:

Gulfebevaksine: risiko for dødelig generalisert vaksinesykdom.

- Samtidig bruk anbefales ikke:

Levende svekkede vaksiner (for gulfebevaksine se Samtidig bruk kontraindikerer): risiko for generalisert vaksinesykdom, muligvis dødelig. Denne risikoen er høyere hos pasienter som allerede har immundepresjon grunnet underliggende sykdom. Det anbefales å bruke en inaktivert når slik

foreligger (poliomyelitt).

Fenytoin: risiko for forverring av kramper som et resultat av redusert absorpsjon av fenytoin grunnet cytotoksiske medikamenter eller at det cytotoksiske medikamentet mister sin virkning grunnet økt hepatisk metabolisme på grunn av fenytoin.

- Samtidig bruk å ta hensyn til:

Ciklosporin, takrolimus: eksessiv immundepresjon med fare for lymfoproliferasjon.

Interaksjoner spesifikke for vinkaalkaloider:

- Samtidig bruk anbefales ikke:

Itrakonazol: økt neurotoksisitet fra vinkaalkaloider grunnet økt hepatisk metabolisme.

- Samtidig bruk å ta hensyn til:

Mitomycin C: økt risiko for bronkospasme og dyspné. I sjeldne tilfeller er det blitt observert interstitiell pneumopati.

- Siden vinkaalkaloider er kjent som substrater for P-glykoprotein, og i mangel av spesifikk studie, bør det utvises forsiktighet når Navelbine kombineres med effektive modulatorer av denne membrantransportøren.

Interaksjoner spesifikke for vinorelbin:

Kombinasjon av vinorelbin med andre legemidler med kjent beinmargstoksisitet vil sannsynligvis forverre de myelosuppressive bivirkningene.

Tidligere forsøk med intravenøs vinorelbin kombinert med cisplatin viste ingen farmakokinetiske interaksjoner. Imidlertid var forekomsten av granulocytopeni ved behandling med Navelbine i kombinasjon med cisplatin høyere enn ved vinorelbin som monoterapi.

Det foreligger ingen klinisk betydelig farmakokinetisk interaksjon når Navelbine kombineres med flere andre kjemoterapeutiske stoffer (paclitaxel, docetaxel, kapecitabin og oral cyklofosamid).

Da vinorelbin hovedsakelig metaboliseres av CYP 3A4, kan kombinasjon med sterke hemmere av dette isoenzymet (f.eks. ketokonazol, itraconazol) gi økt blodkonsentrasjon av vinorelbin, og kombinasjon med sterke indukere av dette isoenzymet (f.eks. rifampicin, fenytoin) kan gi redusert blodkonsentrasjon av vinorelbin.

Kvalmestillende legemidler som 5HT₃-antagonister (f.eks. ondansetron, granisetron) påvirker ikke farmakokinetikken til Navelbine myke kapsler (se pkt. 4.4).

Det har i en klinisk fase I-studie vist seg å være økt forekomst av grad 3/4 nøytropeni ved samtidig bruk av intravenøs vinorelbin og lapatinib. Anbefalt dose med intravenøs vinorelbin var i denne studien 22,5 mg/m² på dag 1 og dag 8 i et 3-ukers regime, i kombinasjon med daglig lapatinib på 1000 mg. Denne typen kombinasjon må administreres med forsiktighet.

Samtidig matinntak endrer ikke eksponeringen for vinorelbin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data vedrørende bruk av vinorelbin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist embryotoksisitet og teratogenisitet (se pkt. 5.3). På bakgrunn av resultatene fra dyrestudier og legemidlets farmakologiske virkningsmekanisme, er det en potensiell risiko for embryonale og føtale skader.

Navelbine skal derfor ikke brukes under graviditet, med mindre de forventede fordelene for pasienten klart anses å oppveie den potensielle risikoen. Hvis graviditet oppstår under behandling, skal pasienten informeres om risikoen for det ufødte barnet og overvåkes nøye. Muligheten for genetisk rådgivning bør også vurderes.

Fertile kvinner / prevensjon hos kvinner og menn

Tatt i betraktning det gentoksiske potensialet til vinorelbin (se pkt. 5.3) bør fertile kvinner bruke en effektiv prevensjonsmetode under behandling med vinorelbin og i syv måneder etter behandling.

Menn bør bruke en effektiv prevensjonsmetode under behandling med vinorelbin og i fire måneder etter behandling.

Ettersom vinorelbin er gentoksiske, anbefales også genetisk veiledning for de som ønsker å bli gravide etter avsluttet behandling.

Amming

Det er ukjent om vinorelbin går over i morsmelk. Utskillelse av vinorelbin i melk har ikke blitt undersøkt i dyrestudier. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan skades. Amming må derfor avbrytes før start av behandling med vinorelbin (se punkt 4.3).

Fertilitet

Menn som behandles med Navelbine, rådes til ikke å befrukte kvinner i løpet av behandlingen og i fire måneder etter behandling. Før behandling bør det søkes råd om konservering av sperma på grunn av faren for irreversibel sterilitet etter behandling med vinorelbin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort studier vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, men på bakgrunn av den farmakodynamiske profilen virker ikke vinorelbin inn på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det bør imidlertid utvises forsiktighet hos pasienter som behandles med vinorelbin på grunn av noen av bivirkningene (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Samlet rapportert forekomst av bivirkninger ble bestemt ut fra kliniske studier med 316 pasienter (132 pasienter med ikke-småcellet lungekreft og 184 pasienter med brystkreft) som fikk det anbefalte behandlingsregime med Navelbine myke kapsler (3 doseringer med 60 mg/m²/uke etterfulgt av 80 mg/m²/uke).

Bivirkninger som er rapportert, er oppført nedenfor etter systemorganklasse og hyppighet.

Ytterligere bivirkninger som er innrapportert etter markedsføring og basert på kliniske studier, er lagt til iht. MedDRA-klassifiseringen med frekvensen *Ikke kjent*.

Reaksjonene ble beskrevet ved hjelp av vanlige NCI-toksisitetskriterier.

Svært vanlige	≥1/10
Vanlige	≥1/100 til <1/10
Mindre vanlige	≥1/1,000 til <1/100
Sjeldne	≥1/10,000 til <1/1,000
Svært sjeldne	<1/10,000
Ikke kjent	Innrapportert etter markedsføring

Innrapporterte bivirkninger med Navelbine myk kapsel:

Innrapportert før markedsføring:

De mest vanlige rapporterte bivirkningene er benmargsdepresjon med nøytropeni, anemi og trombocytopeni, gastrointestinal toksisitet med kvalme, oppkast, diaré, stomatitt og forstoppelse. Trethet og feber ble også rapportert som svært vanlige.

Innrapportert etter markedsføring:

Navelbine myk kapsel brukes alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske stoffer som cisplatin eller kapecitabin.

De mest vanlige systemorganklassene som er involvert ved innrapportering etter markedsføring, er: "Sykdommer i blod og lymfatiske systemer", "Gastrointestinale sykdommer" og "Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet". Denne informasjon er i samsvar med innrapportering før markedsføring.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Svært vanlige:	Infeksjon – bakteriell, virus eller sopp – på ulike steder uten nøytropeni G1–4: 12,7 %; G3–4: 4,4 %,
Vanlige:	Infeksjon – bakteriell, virus eller sopp – som resultat av benmargsdepresjon og/eller svekket immunforsvar (nøytropeniske infeksjoner) er vanligvis reversible med egnet behandling. Nøytropenisk infeksjon G3–4: 3,5 %
Ikke kjent:	Nøytropenisk sepsis Komplisert septikemi og mulig dødelig utfall Alvorlig sepsis, noen ganger med annen organsvikt Septikemi

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Svært vanlige:	Benmargsdepresjon som hovedsakelig resulterer i nøytropeni G1–4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G4: 25,9 %, er reversibel og er dosebegrensende. Leukopeni G1–4: 70,6 %; G3: 24,7 %; G4: 6 %, Anemi G1–4: 67,4 %; G3–4: 3,8 %, Trombocytopeni G1–2: 10,8 %,
Vanlige:	G4 Nøytropeni i forbindelse med feber over 38 °C inkludert febril nøytropeni: 2,8 %.
Ikke kjent:	Trombocytopeni G3–4 Pancytopeni

Endokrine sykdommer:

Ikke kjent:	Syndrom av forstyrret antidiuretisk hormon-sekresjon (SIADH)
--------------------	--

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Svært vanlige:	Anoreksi G1–2: 34,5 %; G3–4: 4,1 %
Ikke kjent:	Alvorlig hyponatremi

Psykiatriske lidelser

Vanlige:	Insomnia G1–2: 2,8 %
-----------------	----------------------

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige:	Neurosensoriske lidelser G1–2: 11,1 % var vanligvis begrenset til tap av senereflekser og sjelden alvorlige.
Vanlige:	Neuromotoriske lidelser G1–4: 9,2 %; G3–4: 1,3 %. Hodepine: G1–4: 4,1 %, G3–4: 0,6 %. Svimmelhet: G1–4: 6 %; G3–4: 0,6 %. Smaksforstyrrelser: G1–2: 3,8 %.
Mindre vanlige:	Ataksi G3: 0,3 %
Ikke kjent:	Posterior reversibel encefalopati-syndrom

Øyesykdommer

Vanlige:	Visuelle forstyrrelser G1–2: 1,3 %
-----------------	------------------------------------

Hjertesykdommer

Mindre vanlige:

Hjertesvikt og hjerterytmeforstyrrelser

Ikke kjent:

Myokardinfarkt hos pasienter med kjente hjertelidelser eller med risikofaktorer for dette.

Karsykdommer

Vanlige:

Hypertensjon G1–4: 2,5 %; G3–4: 0,3 %;

Hypotensjon G1–4: 2,2 %; G3–4: 0,6 %

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige:

Dyspné G1–4: 2,8 %; G3–4: 0,3 %.

Hoste: G1–2: 2,8 %

Ikke kjent:

Lungeemboli

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige:

Kvalme G1–4: 74,7 %; G3–4: 7,3 %;

Oppkast G1–4: 54,7 %; G3–4: 6,3 %; understøttende behandling (som orale setroner) kan redusere forekomsten av kvalme og oppkast.

Diaré G1–4: 49,7 %; G3–4: 5,7 %;

Stomatitt G1–4: 10,4 %; G3–4: 0,9 %,

Mavesmerter: G1–4: 14,2 %

Forstoppelse G1–4: 19 %; G3–4: 0,9 % Forordning av laksativer kan være egnet hos pasienter med tidligere forstoppelse og/eller som har mottatt medfølgende behandling med morfin eller morfinlignende preparater.

Magelidelser: G1–4: 11,7 %

Vanlige:

Øsofagitt G1–3: 3,8 %; G3: 0,3 %

Dysfagi: G1–2: 2,3 %

Mindre vanlige:

Paralytisk ileus G3–4: 0,9 % [unntaksvis dødelig] behandling kan gjenopptas etter normalisering av tarmmobiliteten

Ikke kjent:

Gastrointestinal blødning

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige:

Leversykdommer: G1–2 (1,3 %)

Ikke kjent:

Forbigående økninger i leverfunksjonstester

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige:

Alopesi, vanligvis i mild form, er observert hos 29,4 % av pasientene (G1–2).

Vanlige:

Hudreaksjoner G1–2: 5,7 %

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige:

Artralgi, inkludert kjevesmerter,

Myalgi G1–4: 7 %, G3–4: 0,3 %

Sykdommer i nyre og urinveier

Vanlige:

Dysuri G1–2: 1,6 %

Andre urogenitale symptomer G1–2: 1,9 %

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige:

Tretthet/ubehag G1–4: 36,7 %; G3–4: 8,5 %;

Feber G1–4: 13,0 %, G3–4: 12,1 %

Vanlige:

Smerter, inkludert smerter på svulststedet G1–4: 3,8 %, G3–4: 0,6 %.

Frysninger: G1–2: 3,8 %

Undersøkelser

Svært vanlige:

Vekttap G1–4: 25 %, G3–4: 0,3 %

Vanlige:

Vektøkning G1–2: 1,3 %

For den intravenøse formuleringen av Navelbine ble det rapportert om følgende tilleggsvirkninger: systemiske allergiske reaksjoner, alvorlig parestesi, svakhet i nedre ekstremiteter, rødming, perifer kuldefølelse, kollaps, angina pectoris, bronkospasmer, interstitiell pneumopati, pankreatitt, palmar-plantar-erythrodysestesisyndrom.

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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering med vinorelbin vil kunne medføre beinmargshypoplasi, av og til forbundet med infeksjon, feber, paralytisk ileus og leversykdommer.

Behandling av overdosering:

Det bør innledes generell understøttende behandling sammen med blodtransfusjon, vekstfaktorer og bredspektret antibiotikaterapi, etter hva legen vurderer som nødvendig. Grundig kontroll av leverfunksjonen anbefales.

Antidot: Det er ingen kjent antidot for vinorelbin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vinkaalkaloider og analoger, ATC-kode: L01C A04.

Vinorelbin er et antineoplastisk cytostatikum tilhørende vinkaalkaloidfamilien, men ulikt alle andre vinkaalkaloider er katarantindelen av vinorelbin strukturelt modifisert. På molekylært nivå virker det på cellens mikrotubulære system. Det hemmer polymerisering av tubulin og bindes fortrinnsvis til mitotiske mikrotubuli, og virker på aksonale mikrotubuli kun i høye konsentrasjoner. Vinorelbin har mindre tubulinspiraliserende effekt enn vinkristin. Vinorelbin blokkerer mitose ved G2-M og forårsaker celledød i interfase eller ved neste mitose.

Navelbines effekt hos pediatriske pasienter er ikke fullstendig dokumentert. Kliniske data fra to enkeltarm fase II-studier med intravenøs vinorelbin hos 33 og 46 pediatriske pasienter med tilbakevendende solide svulster, inkludert rhabdomyosarkom, andre bløtvevssarkom, Ewings sarkom, liposarkom, synovialt sarkom, fibroblastisk sarkom, kreft i sentralnervesystemet, osteosarkom, nevroblastom med doser på 30 til 33,75 mg/m² D1 og D8 hver tredje uke eller én gang per uke i seks uker hver åttende uke, viste ingen relevant klinisk aktivitet. Toksisitetsprofilen var tilsvarende den som ble innrapportert hos voksne pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske parametere for vinorelbin ble målt i blod.

Absorpsjon

Etter oral administrasjon absorberes vinorelbin umiddelbart, og T_{max} nås etter 1,5-3 timer med maksimal blodkonsentrasjon (C_{max}) på ca. 130 ng/ml etter dosering med 80 mg/m². Absolutt biotilgjengelighet er ca. 40 %, og samtidig matinntak endrer ikke eksponeringen for vinorelbin. Orale doser av vinorelbin på 60 og 80 mg/m² medfører blodeksponering sammenlignbar med det som oppnås med henholdsvis 25 og 30 mg/m² av den intravenøse formen. Blodeksponeringen for vinorelbin stiger proporsjonalt med dosen opptil 100 mg/m². Interindividuell variasjon innen eksponering er lik etter intravenøs og oral administrasjon.

Distribusjon

"Steady-state"-distribusjonsvolumet er stort, i gjennomsnitt $21,2 \text{ l.kg}^{-1}$ (spredning: $7,5\text{--}39,7 \text{ l.kg}^{-1}$), hvilket indikerer uttalt vevsdistribusjon.

Bindingen til plasmaproteiner er lav (13,5 %), men vinorelbin bindes med høy affinitet til blodceller, spesielt plater (78 %).

Vinorelbin opptas signifikant i lungene (vurdert ut fra kirurgiske lungebiopsier som viste et gjennomsnittlig konsentrasjonsforhold for vev/plasma større enn 300).

Vinorelbin er ikke påvist i sentralnervesystemet.

Biotransformasjon

Alle metabolittene til vinorelbin dannes av CYP 3A4-isoformen av cytokrom P450, unntatt 4-O-deacetylvinorelbin, som sannsynligvis dannes av karboksylesterase. 4-O-deacetylvinorelbin er den eneste aktive metabolitten og hovedmetabolitten som er observert i blod. Verken sulfat- eller glukuronidkonjugater er observert.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden for vinorelbin er 40 timer. Blodclearance er høy, tilnærmet blodgjennomstrømning i lever, og i gjennomsnitt $0,72 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ (spredning: $0,32\text{--}1,26 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$).

Eliminasjon via nyre er liten ($<5\%$ av den administrerte dosen), og består hovedsakelig av modersubstans. Galleutskillelse er den viktigste eliminasjonsveien for både metabolitter og intakt vinorelbin, som er den forbindelsen det gjenfinnes mest av.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyre- og leverfunksjon:

Virkningen av nyredysfunksjon på vinorelbinfordeling er ikke undersøkt, men dosereduksjon ved nedsatt nyrefunksjon er ikke indisert for vinorelbin på grunn av dets lave nyreeliminering.

Farmakokinetikken til oralt administrert vinorelbin ble ikke endret etter administrasjon av 60 mg/m^2 hos pasienter med mild leversykdom (bilirubin $< 1,5 \times \text{ULN}$, og ALAT og/eller ASAT fra $1,5$ til $2,5 \times \text{ULN}$) og på 50 mg/m^2 hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (bilirubin fra $1,5$ til $3 \times \text{ULN}$, uansett nivåer av ALAT og ASAT). Det finnes ingen data for pasienter med alvorlig leversykdom, og bruk av Navelbine anbefales derfor ikke til disse pasientene (se pkt. 4.2, 4.4).

Eldre pasienter

En studie med oral vinorelbin hos eldre pasienter (≥ 70 år) med NSCLC viste at vinorelbinens farmakokinetikk ikke ble påvirket av alder. Men siden eldre pasienter er svake, skal det utvises forsiktighet ved økning av dosen med Navelbine myk kapsel (se pkt. 4.2).

Farmakokinetisk/farmakodynamisk sammenheng

De ble vist en klar sammenheng mellom blodeksponering og leukocyt- eller PMN-fall.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Vinorelbin induserte kromosomskader, men var ikke mutagen i Ames-test.

Det antas at Navelbine kan forårsake mutagene virkninger (indusert aneuploidi og polyploidi) hos mennesker.

Dyrestudier har vist at Navelbine kan være teratogent og letalt for embryo/føtus.

Det ble ikke påvist hemodynamiske effekter hos hund ved maksimal tolerert dose av vinorelbin. Kun ikke-betydelige forstyrrelser av repolarisering ble observert i likhet med andre vinkaalkaloider som ble testet.

Det ble ikke observert effekter på hjerte-karsystemet hos primater som mottok gjentatte doser av Navelbine over 39 uker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Oppløsning i kapsel:

- Vannfri etanol
- Renset vann
- Glyserol
- Makrogol 400

Kapsel:

- Gelatin
- Glyserol (85 %)
- Anidrisorb 85/70 (inneholder sorbitol (E420) og 1,4-sorbitan, mannitol (E420), polyoler)
- Titandioksid (E171), rød jernoksid (E172) (*avhengig av styrken*), gult jernoksid (E172) (*avhengig av styrken*)
- Triglyserider av middels kjedelengde
- Phosal 53 MCT (inneholder fosfatidylkolin, glyserider)

Spiselig blekk:

- Karminsyre (E120)
- Natriumhydroksid
- Aluminiumkloridheksahydrat
- Hypromellose
- Propylenglykol (E1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

20 mg, 30 mg: 36 måneder

80 mg: 2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Oppbevares i originalpakningen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister laget av PVC/PVDC/aluminium belagt med barnesikret folie.

Eske med en blisterpakning inneholder 1 myk kapsel à 20, 30 eller 80 mg.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Av sikkerhetsmessige årsaker skal ikke-anvendte kapsler returneres til sykehuset eller apoteket for destruksjon i overensstemmelse med lokale standardprosedyrer for cytostatika.

Instruksjoner for bruk/håndtering:

Åpningsanvisning:

1. Klipp opp blisterpakningen langs den sorte streken
2. Riv av den myke plastfolien
3. Trykk kapselen gjennom aluminiumsfolien

Forsiktighetsregler: se pkt. 4.4: Advarsler og forsiktighetsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pierre Fabre Pharma Norden AB

Karlavägen 108

115 26 Stockholm

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

20 mg: 02/1154

30 mg: 02/1155

80 mg: 02/1157

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

28.06.2004 / 20.08.2009

10. OPPDATERINGSDATO

05.02.2024