

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vinorelbin Ebewe 10 mg/ml, konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Vinorelbin 10 mg/ml (som tartrat)

Hvert hetteglass med 1 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder totalt 10 mg vinorelbin (som tartrat).

Hvert hetteglass med 5 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder totalt 50 mg vinorelbin (som tartrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske

Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vinorelbin er indisert til behandling av:

- Ikke-småcellet lungekreft (stadium III eller IV).
- Som monoterapi til pasienter med metastatisk brystkreft (stadium IV), når behandling med antracyklin og taksanholdig kjemoterapi har sviktet eller ikke er egnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kun til intravenøs administrasjon etter korrekt fortynning

Vinorelbin Ebewe skal administreres under oppsyn av lege med erfaring i bruk av kjemoterapi. Intratekal administrasjon kan være dødelig.

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

Vinorelbin Ebewe bør administreres som en langsom bolus (5-10 min) etter fortynning i 20-50 ml vanlig saltoppløsning eller glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) eller som kort infusjon (20-30 minutter) etter fortynning i 125 ml vanlig saltoppløsning eller glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %). Administrasjon bør alltid etterfølges av minst 250 ml av en isoton infusjonsvæske, oppløsning for å skylle venen.

Ikke-småcellet lungekreft: Som monoterapi er normal dose 25 til 30 mg/m² en gang i uken.

I kombinasjonsterapi er behandlingsplanen avhengig av protokollen. Den vanlige dosen (25-30 mg/m²) kan anvendes, mens hyppigheten reduseres til 1. og 5. dag hver tredje uke eller 1. og 8. dag hver tredje uke i samsvar med behandlingsplanen.

Avansert eller metastaserende brystkreft:

Vanlig dose er 25-30 mg/m² en gang per uke.

Maks. tolerert dose per administrasjon: 35,4 mg/m² kroppsoverflate.

Administrering hos eldre

Klinisk erfaring har ikke identifisert relevante forskjeller blant eldre pasienter når det gjelder responsrate, selv om det ikke kan utelukkes at enkelte av disse pasientene kan ha høyere sensitivitet. Alder modifierer ikke farmakokinetikken til vinorelbin.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn har ikke blitt fastslått, og administrering anbefales derfor ikke.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til vinorelbin modifieres ikke hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales imidlertid som en forsiktighetsregel en redusert dose på 20 mg/m², og det anbefales at hematologiske parametre følges nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Med tanke på den minimale nyreutskillelsen er det ikke farmakokinetisk nødvendig å redusere dosen med vinorelbin hos pasienter med nyreinsuffisiens (se pkt. 4.4 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Antall nøytrofiler < 1500/mm³ eller alvorlig infeksjon nå eller nylig (i løpet av siste 2 uker).
- Plaketall under 100 000/mm³.
- Amming må avbrytes under behandling med vinorelbin (se pkt. 4.6).
- I kombinasjon med gulfebervaksine (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spesielle advarsler

Vinorelbin skal administreres under tilsyn av lege med erfaring fra bruk av kjemoterapi.

Kun til intravenøs bruk.

Da hemning av det hematopoetiske system er den største faren forbundet med vinorelbin, bør det foretas nøye hematologisk overvåking under behandling (bestemmelse av hemoglobinnivå og antall leukocytter, granulocytter og blodplater før hver ny administrasjon).

Dosen må bestemmes i henhold til den hematologiske statusen.

- Den dosebegrensende bivirkningen er hovedsakelig nøytropeni. Denne effekt er ikke-kumulativ, når bunnivå mellom 7 og 14 dager etter administrasjon og er raskt reversibel innen 5 til 7 dager. Hvis antall nøytrofiler er under 1500/mm³ og/eller plaketallet er under 100 000/mm³, bør behandlingen utsettes til bedring.
- Hvis pasientene viser tegn eller symptomer på infeksjon, bør det utføres en undersøkelse umiddelbart.
- Interstitial lungesykdom er rapportert hyppigere i den japanske befolkningen. Det bør derfor utvises særlig oppmerksomhet når det gjelder denne populasjonen.

Spesielle forsiktighetsregler for bruk

- Det bør utvises spesiell forsiktighet ved foreskrivning til pasienter med tidligere iskemisk hjertesykdom (se pkt. 4.8).

- Farmakokinetikken til vinorelbin modifiseres ikke hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. For dosejusteringer i denne spesifikke pasientgruppen, se pkt. 4.2.
- Da utskillelse via nyrene skjer i liten grad, er det ingen farmakokinetisk grunn for å justere dosen ved nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.2.
- Vinorelbin Ebewe bør ikke gis samtidig med stråleterapi hvis behandlingsfeltet omfatter leveren.
- Enhver kontakt med øynene må unngås. Det er fare for alvorlig irritasjon eller sårdannelse på hornhinnen dersom produktet sprayeres under trykk. Skyll umiddelbart øyet med fysiologisk saltvann hvis slik kontakt oppstår og kontakt øyelege.
- Sterke hemmere eller indukere av CYP3A4 kan påvirke vinorelbinkonsentrasjonen, og forsiktighet må derfor utvises (se pkt. 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon), og kombinasjonen med fenytoin (som alle cytotoksika) og itraconazol (som alle vinkaalkaloider) er ikke anbefalt.
- Dette produktet anbefales vanligvis ikke i kombinasjon med levende attenuerte vaksiner, og er spesifikt kontraindisert i kombinasjon med gulfebervaksine.
- Kvinner som kan bli gravide, må bruke sikker prevensjon under behandling og i opptil tre måneder etter behandling (se pkt. 4.6). For informasjon vedrørende graviditet, amming og fertilitet, se pkt. 4.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner felles for alle cytotoksiske legemidler:

På grunn av økt tromboserisiko er behandling med antikoagulantia ofte nødvendig. Den høye intra-individuelle variabiliteten i koagulasjonsevnen under sykdom, og den eventuelle interaksjonen mellom orale antikoagulantia og kjemoterapi krever at frekvensen av INR-målinger (International Normalised Ratio) økes.

- Samtidig bruk er kontraindisert:

Gulfebervaksine er kontraindisert på grunn av potensiell risiko for livstruende generalisert vaksinesykdom (se pkt. 4.3).

- Samtidig bruk er ikke anbefalt:

Samtidig bruk av levende attenuerte vaksiner (for gulfebervaksine, se samtidig bruk er kontraindisert) er ikke anbefalt på grunn av risiko for livstruende generalisert vaksinesykdom, muligens dødelig. Denne risikoen er økt hos personer som allerede er immunsupprimerte av sin underliggende sykdom. Bruk av inaktivert vaksine anbefales dersom dette finnes (f.eks. poliomyelitt) (se pkt. 4.4.).

Med samtidig administrasjon av fenytoin er det en risiko for forverring av kramper som følge av en redusert fenytoinabsorpsjon samt en risiko for redusert effekt av cytostatika på grunn av økt levermetabolisme induert av fenytoin. Denne kombinasjonen anbefales ikke.

- Samtidig bruk som kan vurderes:

Ciklosporin, takrolimus: sterk immunsuppresjon med risiko for lymfoid proliferasjon.

Interaksjoner som er spesifikke for vinkaalkaloider:

- Samtidig bruk er ikke anbefalt:

Itraconazol økte nevrotoksisiteten av vinkaalkaloider på grunn av reduksjonen av deres hepatiske metabolisme.

- Samtidig bruk som kan vurderes:

Samtidig administrering av vinkaalkaloider og mitomycin C øker risikoen for bronkospasme og dyspne, og i sjeldne tilfeller ble en interstitiell pneumoni observert.

Siden vinkaalkaloider er kjent som substrater for P-glykoprotein og det ikke finnes en spesifikk studie, bør det utvises forsiktighet ved kombinasjoner av vinorelbin og sterke modulatorer av dette membrantransportproteinet.

Interaksjoner som er spesifikke for vinorelbin

Kombinasjon av vinorelbin og andre legemidler med kjent benmargstoksisitet kan lett forverre de myelosuppressive bivirkningene.

Da vinorelbin hovedsakelig metaboliseres av CYP 3A4, kan kombinasjon med induktorer (for eksempel fenytoin, fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, Hypericum perforatum) eller hemmere (for eksempel itraconazol, ketokonazol, HIV proteasehemmere, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon) av dette isoenzymet redusere eller øke konsentrasjonen av vinorelbin i blodet.

Kombinasjonen vinorelbin-cisplatin (en meget vanlig kombinasjon) påvirker ikke farmakokinetiske parametere for vinorelbin i løpet av flere behandlingssykluser. Forekomsten av granulocytopeni i forbindelse med vinorelbin kombinert med cisplatin er imidlertid høyere enn med vinorelbin alene. Det er blitt antydnet en økt forekomst av nøytropeni av grad 3/4 når intravenøs vinorelbin og lapatinib ble forbundet i én klinisk fase 1-studie. Den anbefalte dosen med vinorelbin i intravenøs form i en 3-ukersplan på dag 1 og dag 8 var i denne studien på 22,5 mg/m² når det ble kombinert med daglig lapatinib 1000 mg. Denne typen kombinasjon bør administreres med forsiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er utilstrekkelig data fra bruken av vinorelbin hos gravide kvinner. I reproduktive forsøk hos dyr var vinorelbin embryotoksisk, føtoletalt og teratogent (se pkt. 5.3) På grunnlag av resultatene fra dyrestudier og legemidlets farmakologiske effekt finnes det en potensiell risiko for skader på embryo og foster.

Legemidlet bør ikke anvendes under graviditet med mindre den forventede fordelen klart oppveier potensiell risiko.

Hvis graviditet oppstår under behandling bør pasienten informeres om risikoen for det ufødte barnet og overvåkes nøye. Muligheten for genetisk rådgivning bør også vurderes.

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og opp til 3 måneder etter behandling med Vinorelbin Ebewe, og de bør informere sin lege hvis de blir gravide.

Amming

Det er ukjent om vinorelbin skilles ut i morsmelk. Utskillelse av vinorelbin i morsmelk er ikke undersøkt i dyreforsøk. Det kan ikke utelukkes at det er en risiko for det diende spedbarnet. Amming må derfor avbrytes før start av behandling med Vinorelbin Ebewe (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Vinorelbin kan ha gentoksiske effekter. Derfor anbefales menn som behandles med Vinorelbin Ebewe ikke å bli far til barn i den perioden de behandles og i minimum 3 måneder etter behandling er avsluttet. På grunn av muligheten for irreversibel infertilitet etter behandling med vinorelbin bør det før behandling søkes veiledning om konservering av sæd.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Basert på vinorelbins farmakodynamiske profil påvirker ikke legemidlet evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det må imidlertid utvises forsiktighet hos pasienter som behandles med vinorelbin med tanke på noen av bivirkningene av legemidlet.

4.8 Bivirkninger

Uønskede bivirkninger som har vært rapportert hos flere enn enkelt tilfeller er angitt under etter organsystem og frekvens. Frekvensen defineres etter følgende konvensjon:
Svært vanlige (> 1/10), vanlige (> 1/100 til < 1/10), uvanlige (> 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (>1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data).

De hyppigst rapporterte bivirkningene er benmargsdepresjon med nøytropeni, anemi, nevrologiske lidelser, gastrointestinal toksisitet med kvalme, oppkast, stomatitt og konstipasjon. Forbigående økte leverfunksjonstester, alopeci og lokal flebitt.

Ytterligere bivirkninger etter markedsføring er lagt til i henhold til MedDRAs klassifisering med forekomst *Ikke kjent*.

Reaksjonene er klassifisert etter WHO's klassifikasjon av toksisitetskriterier (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).

<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer:</i>	
Vanlige:	Bakterielle, virale eller fungale infeksjoner på ulike steder i kroppen (respirasjonssystem, urinveiene, GI-tractus) som er milde til moderate og vanligvis reversible med adekvat behandling
Mindre vanlige	Alvorlig sepsis med annen visceral svikt Septikemi
Svært sjeldne	Komplisert septikemi som noen ganger er dødelig
Ikke kjent	Nøytropen sepsis, nøytroopenisk infeksjon (G3-4)
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>	
Svært vanlige:	Benmargsdepresjon som hovedsakelig manifesterer seg som nøytropeni (G3: 24,3 %; G4: 27,8 %), er reversibel i løpet av 5–7 dager og ikke-kumulativ over tid Anemi (G3-4; 7,4 %)
Vanlige:	Trombocytopeni (G3-4: 2,5 %) er sjelden alvorlig
Ikke kjent:	Febril nøytropeni, pancytopeni, leukopeni (G1-4)
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	
Vanlige:	Allergiske reaksjoner (hudreaksjoner, luftveisreaksjoner)
Ikke kjent:	Systemiske allergiske reaksjoner som anafylakse, anafylaktisk sjokk eller anafylaktoid reaksjon

<i>Endokrine lidelser</i>	
Svært sjeldne	Utilstrekkelig antidiuretisk hormonutskillelse (SIADH)
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	
Sjeldne:	Alvorlig hyponatremi
Ikke kjent	Anoreksi
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	Nevrologiske lidelser (G3-4: 2,7 %) blant annet tap av dypsenereflekser. Svakhet i nedre ekstremiteter etter langvarig kjemoterapibehandling
Mindre vanlige:	Alvorlig parestesi med nevrosensoriske og neuromotoriske symptomer (G3-4: < 3 %). Disse virkningene er vanligvis reversible når behandlingen avbrytes.
Sjeldne:	Effekter på det autonome nervesystemet som forårsaker intestinal parese og forstoppelse. I sjeldne tilfeller utvikler dette seg til paralytisk ileus (< 3 %) (se også "Gastrointestinale sykdommer")
Svært sjeldne:	Guillain-Barré-syndrom
Ikke kjent	Hodepine, svimmelhet, ataksi, posterior reversibelt encefalopati-syndrom
<i>Hjertesykdommer:</i>	
Sjeldne:	Iskemisk hjertesykdom som angina pectoris, elektrokardiogram-modifikasjoner, myokardinfarkt, noen ganger fatalt
Svært sjeldne:	Takykardi, palpitasjon og hjerterytmeforstyrrelser
Ikke kjent	Hjertesvikt
<i>Karsykdommer:</i>	
Mindre vanlige:	Hypotensjon, hypertensjon, rødme og perifer kulde
Sjeldne	Alvorlig hypotensjon; kollaps
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	
Mindre vanlige:	Dyspné, bronkospasme (som med andre vinkaalkaloider)
Sjeldne:	Interstitiell lungesykdom, noen ganger fatal
Ikke kjent	Hoste (G1-2), lungeemboli

<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	Forstoppelse (G3-4: 2,7 %) (utvikler seg i sjeldne tilfeller til paralytisk ileus) med vinorelbin i monoterapi (G3-4: 4,1 %) og med kombinasjonen av vinorelbin og andre kjemoterapeutiske midler. Kvalme, oppkast (G 1-2: 30,4 % og G 3-4: 2,2 %). Antiemetisk behandling kan redusere disse bivirkningene. Stomatitt, (G1-4: 15 % med vinorelbin i monoterapi), øsofagitt.
Vanlige	Diare (vanligvis mild til moderat)
Sjeldne:	Pankreatitt, paralytisk ileus (se også "Nevrologiske sykdommer"), behandlingen kan gjenopptas når tarm-motiliteten er normalisert
Ikke kjent	Magesmerter; gastrointestinal blødning
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	
Svært vanlige:	Unormale leverfunksjonsverdier (økt total bilirubin, økt alkalinfosfatase, økt aspartataminotransferase, økt alaninaminotransferase) (G1-2) uten kliniske symptomer ble rapportert (bilirubin, alkalisk fosfatase, ASAT hos 27,6 % og ALAT hos 29,3 %)
Ikke kjent	Lever sykdom
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Svært vanlige:	Alopesi, vanligvis mild (G3-4: 4,1 % med vinorelbin i monoterapi)
Sjeldne:	Hudreaksjoner (generaliserte hudreaksjoner) som utslett, pruritus og urtikaria
Ikke kjent	palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom, hyperpigmentering i hud («serpentine supragenous hyperpigmentation»)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	
Vanlige:	Myalgi, artralgi (inkludert kjevesmerter)
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	
Vanlige:	Økt kreatinin
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Svært vanlige:	Reaksjoner på injeksjonsstedet som erytem på injeksjonsstedet, brennende smerte på injeksjonsstedet, misfarget og flebitt på injeksjonsstedet (G 3-4: 3,7 % med vinorelbin som eneste kjemoterapeutiske middel)
Vanlige	Utmattelse, feber, smerte på ulike steder i kroppen, blant annet brystsmarter og smerter på svulststedet, asteni
Sjeldne:	Nekrose på injeksjonsstedet. Riktig plassering av den intravenøse nålen eller

	kateteret, og bolusinjeksjon etterfulgt av rikelig veneskylling kan begrense disse bivirkningene.
Ikke kjent	Frysninger (G1-2)

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 kan gi benmargshypoplasi, noen ganger assosiert med infeksjon, feber og paralytisk ileus.

Behandling

Generell støttende behandling sammen med blodtransfusjon, vekstfaktorer og bredspektret antibiotikabehandling bør innledes i henhold til legens skjønn.

Motgift

Det foreligger ingen kjent motgift ved overdosering av vinorelbin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vinkaalkaloider og analoger, ATC-kode: L01CA04
Vinorelbin er et anti-neoplastisk legemiddel av vinkaalkaloid-familien

Vinorelbin hemmer tubulinpolymerising, bindes fortrinnsvis til mitotiske mikrotubuli og påvirker kun aksonale mikrotubuli i sterke konsentrasjoner. Igangsettingen av tubulinspiralisering er mindre enn den som ses med vinkristin. Vinorelbin blokkerer mitose i G2 - M og forårsaker celledød i interfase eller i neste mitose.

Sikkerhet og effekt av Vinorelbin Ebewe hos pediatriske pasienter er ikke fastslått. Det ble ikke funnet klinisk betydningsfull virkning på bakgrunn av kliniske data fra to enkeltgruppe-studier (fase II), hvor vinorelbin ble administrert intravenøst til 33 og 46 pediatriske pasienter med tilbakevendende solide tumorer, inkludert rabdomyosarkom, annet bløtvevssarkom, Ewings sarkom, liposarkom, synovialt sarkom, fibrosarkom, kreft i sentralnervesystemet, osteosarkom, nevroblastom ved doser på 30-33,75 mg/m² D1 og D8 hver 3. uke eller én gang i uken i 6 uker hver 8. uke. Toksisitetsprofilen var som rapportert hos voksne pasienter (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs administrasjon elimineres vinorelbin trieksponensielt i blod. Terminal halveringstid var i gjennomsnitt 40 timer. Blodclearance var høy, tilnærmet blodgjennomstrømning i lever, og i gjennomsnitt 0,72 l/time/kg (spredning: 0,32-1,26 l/time/kg), mens "steady- state" distribusjonsvolum var stort, i gjennomsnitt 21,2 l/kg, og indikerte uttalt vevsdistribusjon. Binding til plasmaproteiner er svak (13,5 %). Vinorelbin bindes imidlertid i høy grad til blodceller og spesielt til plater (78 %).

Farmakokinetikken til intravenøst vinorelbin ble vist å være lineær opp til et dosenivå på 45 mg/m². Vinorelbin metaboliseres hovedsakelig av CYP 3A4 og 4-O-deacetylvinorelbin er hovedmetabolitten. Eliminering via nyrene er liten (<20 % av dosen) og består hovedsakelig av modersubstans. Galleutskillelse er den viktigste eliminasjonsveien for både metabolitter og intakt vinorelbin. Virkningen av nyredysfunksjon på vinorelbinfordeling er ikke undersøkt, men dosereduksjon ved nyreinsuffisiens er ikke indisert for vinorelbin på grunn av dets lave nyreeliminering.

Hos pasienter med levermetastaser ble en endring i gjennomsnittlig vinorelbinclearance kun observert når mer enn 75 % av leveren var involvert. Hos 6 kreftpasienter med moderat leverdysfunksjon (bilirubin $\leq 2 \times$ øvre normalgrense og transaminaser $\leq 5 \times$ øvre normalgrense) behandlet med opp til 25 mg/m² og 8 kreftpasienter med alvorlig dysfunksjon (bilirubin $> 2 \times$ øvre normalgrense og/eller transaminaser $> 5 \times$ øvre normalgrense) behandlet med opp til 20 mg/m², ble gjennomsnittlig totalclearance i disse to pasientgruppene tilsvarende som hos pasienter med normal leverfunksjon. Disse dataene er imidlertid ikke nødvendigvis representative for pasienter med redusert kapasitet for utskillelse av legemidlet fra leveren. Det anbefales dermed å utvise forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og nøye kontroll av de nødvendige hematologiske parameterne (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mutagent og karsinogent potensiale:

I dyreforsøk fremkalte vinorelbin aneuploidi og polyploidi. Det kan antas at vinorelbin også kan føre til genotoksiske effekter i mennesker (fremkalle aneuploidi og polyploidi). Resultatene av studier for det karsinogene potensialet i mus og rotter var negative, men det er kun testet med lave doser.

Reproduksjonsstudier:

I reproduksjonsstudier i dyr ble det observert effekter ved lavere doser enn terapeutiske doser. Det ble observert skade på embryo og foster, bl.a. intrauterin veksthemning og forsinket ossifisering. Teratogenisitet (fusjon av ryggvirvlene, ribben som mangler) ble observert ved giftige doser gitt til moren. I tillegg ble spermatogenese og utskilling fra prostata- og sædblære redusert, men fruktbareheten hos rotter ble ikke svekket.

Farmakologiske sikkerhetsdata:

Farmakologiske sikkerhetsforsøk i hund og ape fremviste ikke noen kardiovaskulære bivirkninger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

- Vinorelbin Ebewe skal ikke fortynnes med alkaliske oppløsninger (fare for bunnfall).
- Vinorelbin Ebewe må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

I salgsemballasjen:

3 år

Åpnet pakning:

Bør brukes umiddelbart, og eventuelt overflødig oppløsning bør kasseres.

Holdbarhet i bruk:

Etter fortynning i 0,9 % NaCl eller 5 % glukoseoppløsning har kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk blitt demonstrert ved konsentrasjoner på 0,5 mg/ml og 3,0 mg/ml i 28 dager ved 2 til 8 °C beskyttet mot lys. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart etter at det er ferdig tilberedt. Dersom det ikke benyttes umiddelbart, vil lagringstider og betingelser før bruk være brukerens ansvar, og vil vanligvis ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, med mindre rekonstituerings og oppløsning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2-8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen, for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituerings av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløse type I-hetteglass med gummipropp med fluoropolymer-fôring. Hetteglass er forseglet med korrugerte lokk i aluminium.

Hetteglass med 1 ml (10 mg vinorelbin) og 5 ml (50 mg vinorelbin).

Pakningsstørrelser:

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning og administrasjon av Vinorelbin Ebewe skal foretas av trent personell. Det skal brukes passende øyebeskyttelse, engangshansker, ansiktsmaske og engangsforkle.

Eventuelt søl eller lekkasje skal tørkes opp.

Enhver kontakt med øynene må unngås. Hvis dette skjer, skyl øyet umiddelbart med vanlig saltoppløsning og kontakt øyelege.

Etter tilberedning skal alle eksponerte overflater rengjøres grundig og hender og ansikt vaskes.

Det er ingen uforlikelighet mellom Vinorelbin Ebewe og fargeløse glassflasker, PVC- og vinylacetatposer, eller infusjonssett med PVC slanger.

Det anbefales at Vinorelbin Ebewe administreres som en langsom bolusinfusjon (5 – 10 minutter) etter fortynning i 20-50 ml vanlig saltoppløsning eller glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) eller som en kortvarig infusjon (20– 30 minutter) etter fortynning i 125 ml vanlig saltoppløsning eller glukoseoppløsning 50 mg/ml. Etter administrasjon bør venen skylles med minst 250 ml isoton oppløsning.

Vinorelbin Ebewe må utelukkende gis intravenøst. Det er ytterst viktig å kontrollere at nålen er korrekt plassert i venen før man begynner å infundere vinorelbin. Dersom legemidlet ekstravaserer til det omliggende vevet under administrasjonen, kan det oppstå betydelig lokal irritasjon. Er dette tilfelle, bør administrasjonen avbrytes, venen skylles med fysiologisk saltvann og resten av dosen administreres i en annen vene. Ved ekstravasasjon kan glukokortikoider administreres intravenøst for å redusere risikoen for flebitt.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale krav

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ebewe Pharma Ges. M.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A – 4866 Unterach
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4043

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.08.2006
Dato for siste fornyelse: 02.02.2010

10. OPPDATERINGSDATO

22.08.2023