SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Navirel 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Vínorelbín (sem tartrat) 10 mg/ml
Hvert 1 ml hettuglas inniheldur alls 10 mg af vínorelbíni (sem tartrat).
Hvert 5 ml hettuglas inniheldur alls 50 mg af vínorelbíni (sem tartrat).
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær, litlaus eða fölgul lausn.

Stakur skammtur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- Sem eina lyf handa sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum (4. stigs), þegar meðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda antracýclín eða taxön hefur ekki virkað eða á ekki við.

- Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð (3. eða 4. stigs).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

<u>Skammtar</u>

- Vínorelbín er venjulega gefið í skammtinum 25-30 mg/m² líkamsyfirborðs, einu sinni í viku.

Þegar lyfið er gefið samhliða öðrum frumueyðandi lyfjum skal miða réttan skammt við meðferðaráætlunina.

Vínorelbín á að gefa sem stakan skammt (bolus) sem gefinn er hægt (á 6-10 mínútum) eftir þynningu með 20-50 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% (w/v) glúkósalausn fyrir stungulyf.

Fylgja verður innrennslistímanum fyrir útbláæð sem er 6 til 10 mínútur þar sem hættan á ertingu í bláæðum eykst ef útsetningartími innrennslis í útbláæð er lengri.

Eftir hverja gjöf skal alltaf gefa að minnsta kosti 250 ml innrennsli með 9 mg/ml (0,9%) af natríumklóríði til að skola bláæðina (sjá kafla 6.6).

Hámarksskammtur sem þolist við hverja gjöf: 35,4 mg/m² líkamsyfirborðs.

Hámarks heildarskammtur við hverja gjöf: 60 mg.

Skammtabreytingar
Umbrot og úthreinsun vínorelbíns fara að mestu leyti fram í lifur: aðeins 18,5% skiljast út óbreytt með þvagi. Ekki hefur verið gerð framskyggn rannsókn sem tengir breytt umbrot virka efnisins við lyfhrif þess, því er ekki hægt að gefa leiðbeiningar um minnkun skammta vínorelbíns hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi
Lyfjahvörf vínorelbíns eru ekki breytt hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi.
Samt sem áður er mælt með að nota minnkaðan skammt, 20 mg/m², til öryggis og fylgjast náið með blóðfræðilegum breytum hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Vegna lítils útskilnaðar um nýru, er engin lyfjahvarfafræðileg ástæða til að lækka skammta vínorelbíns hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Aldraðir
Klínísk reynsla hefur ekki sýnt fram á marktækan mun hjá öldruðum hvað varðar svörunartíðni, þó ekki sé hægt að útiloka aukið næmi hjá einhverjum þessara sjúklinga. Aldur breytir ekki lyfjahvörfum vínorelbíns (sjá kafla 5.2).

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum og er því ekki mælt með notkun.

Lyfjagjöf
Lyfið má eingöngu gefa í bláæð eftir viðeigandi þynningu.

Gjöf vínorelbíns í mænuvökva getur verið banvæn!

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið
Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða öðrum vinca-alkalóíðum, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Fjöldi daufkyrninga < 1.500/mm³ eða alvarleg núverandi eða nýleg sýking (á síðustu 2 vikum)
- Fjöldi blóðflagna undir 100.000/mm³
- Verulega skert lifrarstarfsemi sem ekki tengist æxlisferlinu
- Gjöf samhliða bóluefni við gulusótt (sjá kafla 4.5)
- Meðganga (sjá kafla 4.6)
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sérstök varnaðarorð

- Vínorelbín skal gefið undir eftirliti læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfjameðferðar.

- Vínorelbín má aðeins gefa í bláæð. Ekki má gefa lyfið í mænuvökva. Eftir hverja gjöf skal alltaf gefa innrennsli með 9 mg/ml (0,9%) af natríumklóríði til að skola bláæðina.

- Vínorelbín þarf að gefa í bláæð með mikilli nákvæmni: Afar mikilvægt er að ganga úr skugga um að holnálinni hafi verið komið fyrir á réttum stað í bláæðinni áður en innrennsli vínorelbíns er hafið. Ef utanæðablæðing vínorelbíns á sér stað við gjöf í bláæð getur það valdið umtalsverðri staðbundinni ertingu. Í slíkum tilvikum þarf tafarlaust að stöðva innrennslið, skola

bláæðina með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn og gefa afganginn af skammtinum í aðra bláæð. Að auki styðja birtar heimildir notkun meðferðar með hýalúróníðasa og þurrum hita í tilviki utanæðablæðingar. Mælt er með samráði við lýtalækni á fyrstu stigum dreps eða rýmisheilkennis (compartment syndrome), viðvarandi eða versnandi verkja eða ef hægmeðferð (conservative treatment) hefur mistekist.

- Náið blóðfræðilegt eftirlit er nauðsynlegt meðan á meðferðinni stendur (mæla skal blóðrauðagildi og fjölda hvítra blóðkorna, daufkyrninga og blóðflagna fyrir hverja inndælingu). Helsta aukaverkunin sem veldur því að minnka þarf skammta er daufkyrningafæð. Þessi aukaverkun veldur ekki uppsöfnun, nær lágmarki á 7. til 14. degi eftir gjöf og gengur hratt til baka á innan við 5 til 7 dögum. Ef fjöldi daufkyrninga er < 1.500/mm³ og/eða fjöldi blóðflagna undir 100.000/mm³ skal fresta meðferðinni þar til bata hefur verið náð og hafa skal eftirlit með sjúklingnum. Gert er ráð fyrir að fresta þurfi gjöf lyfsins um eina viku í u.þ.b. 35% meðferðarlota.

- Ef sjúklingar sýna teikn eða einkenni sem benda til sýkingar skal rannsaka það tafarlaust.

<u>Sérstakar varúðarreglur við notkun</u>

- Ef um verulega skerta lifrarstarfsemi er að ræða skal minnka skammtinn: ráðlagt er að gæta varúðar og nauðsynlegt er að hafa náið eftirlit með blóðfræðilegum breytum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

- Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum ef um skerta nýrnastarfsemi er að ræða vegna hins litla útskilnaðar sem verður um nýru (sjá kafla 4.2 og 5.2).

- Ekki skal gefa vínorelbín samtímis geislameðferð ef meðferðarsvæðið nær til lifrarinnar.

- Gæta skal varúðar við gjöf öflugra CYP3A4-hemla eða -virkja vegna þess að þeir geta haft áhrif á þéttni vínorelbíns (sjá kafla 4.5).

- Almennt er ekki mælt með þessu lyfi í samsettri meðferð með ítrakónazóli (eins og við á um alla vinca-alkalóíða) og fenýtóíni (eins og við á um öll frumudrepandi lyf) (sjá kafla 4.5).

- Sérstök frábending er fyrir notkun lyfsins með gulusóttarbóluefni og ekki er mælt með notkun þess samhliða öðrum lifandi veikluðum bóluefnum (sjá kafla 4.5).

- Til að draga úr hættu á berkjukrömpum, einkum í samsettri meðferð með mítómýsíni C, ætti að íhuga viðeigandi fyrirbyggjandi meðferð. Upplýsa skal sjúklinga sem meðhöndlaðir eru á göngudeild um að þeir þurfi að hafa samband við lækninn ef þeir finna fyrir mæði.

- Greint hefur verið frá eiturverkunum á lungum, þar með talið alvarlegum bráðum berkjukrampa, millivefslungnabólgu eða bráða andnauð (ARDS) sem kemur fram við notkun vínorelbíns í bláæð (sjá kafla 4.8). Meðaltími þar til ARDS hófst eftir gjöf vínorelbíns var ein vika (á bilinu 3 til 8 dagar). Gera verður tafarlaust hlé á innrennsli hjá sjúklingum sem fá óútskýrða mæði eða hafa einhverjar vísbendingar um eiturverkanir á lungum.

- Oftar hefur verið tilkynnt um millivefslungnasjúkdóm hjá Japönum. Veita þarf þessum tiltekna sjúklingahópi sérstaka athygli.

- Ráðlagt er að sýna sérstaka aðgát hjá sjúklingum með sögu um hjartasjúkdóm með blóðþurrð (sjá kafla 4.8).

- Lyfið má alls ekki komast í snertingu við augu, hætta er á alvarlegri ertingu og jafnvel sáramyndun á hornhimnu ef lyfið sprautast í augað undir þrýstingi. Ef lyfið kemst í snertingu við augu, þarf tafarlaust að skola þau með miklu magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir sem eru sameiginlegar fyrir öll frumudrepandi lyf

Vegna aukinnar hættu á segamyndun hjá sjúklingum með æxlissjúkdóma er algengt að nota segavarnarmeðferð. Ef meðhöndla á sjúklinginn með segavarnarlyfjum þarf að auka tíðni INR-mælinga (International Normalised Ratio) vegna mikils einstaklingsbundins breytileika blóðstorknunar þegar um sjúkdóma er að ræða og möguleika á milliverkunum á milli segavarnarlyfja til inntöku og krabbameinslyfjameðferðar.

Samhliða notkun er ekki ráðlögð
Almennt er ekki mælt með þessu lyfi í samsettri meðferð með lifandi veikluðum bóluefnum vegna hættu á altækum ónæmingarsjúkdómi sem getur verið banvænn. Þessi hætta er aukin hjá sjúklingum sem þegar eru með ónæmisbælingu vegna undirliggjandi sjúkdóms. Ráðlagt er að nota deytt bóluefni þegar það er fáanlegt (mænusótt) (sjá kafla 4.4).

Samhliða notkun er frábending
Samhliða notkun lyfsins með gulusóttarbóluefni er frábending (sjá kafla 4.3).

Fenýtóín: krampar geta versnað vegna minnkaðs frásogs fenýtóíns frá meltingarvegi af völdum frumudrepandi lyfsins, einnig er hætta á auknum eiturverkunum eða minnkaðri verkun frumudrepandi lyfsins vegna aukinna umbrota í lifur af völdum fenýtóíns.

Samhliða notkun sem taka þarf til athugunar
Cíklósporín, takrólímus: Taka þarf til athugunar óhóflega ónæmisbælingu með hættu á fjölgun eitilfrumna.

Milliverkanir sem eru sértækar fyrir vinca-alkalóíða

Samhliða notkun er ekki ráðlögð
Ítrakónazól á ekki að gefa samhliða vegna hættu á auknum taugaskemmdum af völdum vinca-alkalóíða vegna minnkaðra umbrota þeirra í lifur.

Samhliða notkun sem taka þarf til athugunar
Samhliða notkun vinca-alkalóíða og mítómýsín C eykur hættu á berkjukrampa og mæði. Í mjög sjaldgæfum tilvikum kom fram millivefslungnabólga, einkum í samsettri meðferð með mítómýsíni.

Vínorelbín er hvarfefni P-glýkópróteins og samhliða notkun með hemlum (t.d. verapamíli, cíklósporíni og kínidíni) eða virkjum þessa flutningspróteins getur haft áhrif á þéttni vínorelbíns.

Milliverkanir sem eru sértækar fyrir vínorelbín

Líklegt er að samsetning vínorelbíns og annarra lyfja með þekktar eiturverkanir á beinmerg auki beinmergsbælandi aukaverkanir.

Þar sem CYP3A4 tekur einkum þátt í umbrotum vínorelbíns, gæti samsetning með öflugum hemlum þessa ísóensíms (t.d. ítrakónazóli, ketókónazóli, klaritrómýsíni, erýtrómýsíni og rítónavíri) aukið þéttni vínorelbíns í blóði og samsetning með öflugum virkjum ísóensímsins (t.d. rífampisíni, fenýtóíni, fenóbarbítali, karbamazepíni og jóhannesarjurt) gæti minnkað þéttni vínorelbíns í blóði.

Samsetning vínorelbíns og cisplatíns (mjög algeng samsetning) hefur ekki áhrif á lyfjahvarfabreytur. Hins vegar er tíðni kyrningafæðar hærri með samsetningu vínorelbíns og cisplatíns heldur en þegar vínorelbín er gefið sem einlyfjameðferð.

Bent hefur verið á aukna tíðni daufkyrningafæðar á stigi 3/4 þegar vínorelbín í bláæð og lapatiníb voru notuð saman í einni klínískri I. stigs rannsókn. Í þessari rannsókn var ráðlagður skammtur af

vínorelbíni í bláæð 22,5 mg/m² við notkun ásamt lapatiníbi 1.000 mg á dag á degi 1 og degi 8 í 3 vikna meðferðaráætlun. Gæta skal varúðar við gjöf samsetninga af þessari tegund.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun vínorelbíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á fósturvísa og vansköpunarvaldandi áhrif (sjá kafla 5.3). Byggt á niðurstöðum úr dýrarannsóknum og lyfjafræðilegri verkun vínorelbíns leikur grunur á að lyfið valdi meðfæddum vansköpunum þegar það er gefið á meðgöngu.

Ekki má nota Navirel á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Konur mega ekki verða þungaðar meðan þær fá meðferð með vínorelbíni.
Ef um lífsnauðsynlega ábendingu er að ræða, skal veita læknisfræðilega ráðgjöf um hættu á skaðlegum áhrifum á barnið áður en meðferð á þunguðum sjúklingi er hafin.
Ef þungun á sér stað meðan á meðferð stendur, skal íhuga möguleikann á erfðaráðgjöf.

Konur á barneignaraldri
Vegna frábendingar á meðgöngu og hugsanlegrar eiturverkunar vínórelbíns á erfðaefni (sjá kafla 5.3) verða konur á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. sjö mánuði eftir að meðferð lýkur og láta lækninn vita ef þær verða þungaðar.

Brjóstagjöf
Ekki er þekkt hvort vínorelbín skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður vínorelbíns í mjólk hefur ekki verið rannsakaður hjá dýrum. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Navirel (sjá kafla 4.3). Hætta þarf brjóstagjöf áður en meðferð með vínorelbíni er hafin (sjá kafla 4.3).

Frjósemi
Körlum sem fá meðferð með vínorelbíni er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k fjóra mánuði eftir að meðferð lýkur. Áður en meðferð er hafin skal leita ráðgjafar varðandi varðveislu sæðis vegna hættu á óafturkræfri ófrjósemi af völdum meðferðar með vínorelbíni.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum á hæfni til aksturs og notkunar véla en á grundvelli lyfjafræðilegra upplýsinga hefur Navirel engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar er nauðsynlegt að gæta varúðar hjá sjúklingum sem fá meðferð með vínorelbíni þegar ýmsar aukaverkanir lyfsins eru hafðar í huga.

4.8 Aukaverkanir

Þær aukaverkanir sem oftast er tilkynnt um eru beinmergsbæling með daufkyrningafæð, blóðleysi, taugakvillar og eiturverkanir í meltingarvegi með ógleði, uppköstum, munnbólgu og hægðatregðu, skammvinn hækkun lifrarprófa, hármissir og staðbundin bláæðabólga.
Þegar um er að ræða samsetta lyfjameðferð með vínorelbíni ásamt öðrum æxlishemjandi lyfjum, þarf að hafa í huga að eftirtaldar aukaverkanir geta komið fram oftar og verið alvarlegri en þær aukaverkanir sem koma fram meðan á einlyfjameðferð stendur og að henni lokinni. Ennfremur þarf að hafa í huga sértækar aukaverkanir hinna lyfjanna sem koma til viðbótar.

Tafla yfir aukaverkanir
Þær aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um oftar en í einstökum tilfellum eru taldar upp hér á eftir samkvæmt líffæraflokki og tíðni. Tíðni er skilgreind sem:
Mjög algengar (≥ 1/10);
Algengar (≥ 1/100 til < 1/10);
Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100);
Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000);

Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000).

Aukaverkunum sem komið hafa fram eftir markaðssetningu hefur verið bætt við skv. MedDRA flokkuninni með tíðnina *Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).*

Ítarlegar upplýsingar um aukaverkanir: Aukaverkunum var lýst með flokkun WHO (stig 1 = G1; stig 2 = G2; stig 3 = G3; stig 4 = G4; stig 1-4 = G1-4); stig 1-2 = G1-2; stig 3-4 = G3-4).

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<u>Algengar</u> Bakteríu-, veiru- eða sveppasýkingar á mismunandi stöðum (öndunarvegi, þvagfærum, meltingarvegi) sem eru vægar eða miðlungsalvarlegar og ganga venjulega til baka með viðeigandi meðferð. <u>Sjaldgæfar</u> Alvarleg blóðsýking með öðrum líffærabilunum, blóðeitrun. <u>Koma örsjaldan fyrir</u> Blóðeitrun með fylgikvillum; banvæn blóðeitrun. <u>Tíðni ekki þekkt</u> Blóðsýking vegna daufkyrningafæðar (sem getur verið banvæn í 1,2% tilvika).
Blóð og eitlar	<u>Mjög algengar</u> Beinmergsbæling sem leiðir einkum til daufkyrningafæðar (G3: 24,3% og G4: 27,8% við einlyfjameðferð), sem gengur til baka innan 5 til 7 daga og safnast ekki upp með tímanum, blóðleysi (G3-4: 7,4% við einlyfjameðferð). <u>Algengar</u> Blóðflagnafæð (G3-4: 2,5%) getur komið fyrir en er sjaldan veruleg. <u>Tíðni ekki þekkt</u> Daufkyrningafæð með hita, blóðfrumnafæð.
Ónæmiskerfi	<u>Algengar</u> Ofnæmisviðbrögð (húðviðbrögð, viðbrögð í öndunarfærum). <u>Tíðni ekki þekkt</u> Altæk ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi eða lost, bráðaofnæmislík viðbrögð, ofsabjúgur).
Innkirtlar	<u>Tíðni ekki þekkt</u> Heilkenni óeðlilegrar seytingar þvagstemmuvaka (SIADH).
Efnaskipti og næring	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Veruleg blóðnatríumlækkun. <u>Tíðni ekki þekkt</u> Lystarleysi.
Taugakerfi	<u>Mjög algengar</u> Taugakvillar (G3: 2,6%; G4: 0,1%) þ.m.t. minnkuð sinarviðbrögð. Tilkynnt hefur verið um máttleysi í neðri útlimum eftir langtímameðferð með krabbameinslyfjum.

	<u>Sjaldgæfar</u> Veruleg tilfinningarglöp sem hafa áhrif á skynjun og hreyfingar. Þessi áhrif ganga venjulega til baka. <u>Koma örsjaldan fyrir</u> Guillain Barré heilkenni. <u>Tíðni ekki þekkt</u> Höfuðverkur, sundl, slingur, heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla.
Hjarta	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Hjartasjúkdómar með blóðþurrð eins og hjartaöng, skammvinnar breytingar á hjartalínuriti eða hjartadrep sem geta verið banvænir. <u>Koma örsjaldan fyrir</u> Hraðtaktur, hjartsláttarónot og hjartsláttartruflanir. <u>Tíðni ekki þekkt</u> Hjartabilun.
Æðar	<u>Sjaldgæfar</u> Lágþrýstingur, háþrýstingur, andlitsroði og útlimakuldi. <u>Mjög sjaldgæfar</u> Verulegur lágþrýstingur, lost.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>Sjaldgæfar</u> Mæði og berkjukrampar geta komið fyrir við meðferð með vínorelbíni eins og með öðrum vinca-alkalóíðum. <u>Mjög sjaldgæfar</u> Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm sem stundum er banvænn. <u>Koma örsjaldan fyrir</u> Öndunarskerðing. <u>Tíðni ekki þekkt</u> Hósti (G1-2), lungnablóðrek, bráð andnauð stundum banvæn.
Meltingarfæri	<u>Mjög algengar</u> Hægðatregða er aðaleinkennið (G 3-4: 2,7%) sem þróast mjög sjaldan yfir í garnalömunarstíflu með vínorelbín sem eina lyf (G3-4: 4,1%) og með samsetningu vínorelbíns og annarra krabbameinslyfja. Ógleði og uppköst (G1-2: 30,4%, G3-4: 2,2% við einlyfjameðferð; lyf gegn ógleði geta dregið úr þessum áhrifum), munnbólga (G1-4: 15% við einlyfjameðferð), vélindabólga. <u>Algengar</u> Niðurgangur (venjulega vægur eða miðlungsmikill). <u>Mjög sjaldgæfar</u> Garnalömunarstífla; halda má meðferð áfram þegar

	þarmahreyfingar eru orðnar eðlilegar á ný, brisbólga. Tíðni ekki þekkt Blæðingar í meltingarvegi, alvarlegur niðurgangur, kviðverkir.
Lifur og gall	Mjög algengar Tilkynnt hefur verið um skammvinnar hækkanir á lifrarprófum (G1-2) án klínískra einkenna (hækkaður heildargallrauði, hækkaður alkalískur fosfatasi, aspartat-amínótransferasi hækkaður hjá 27,6%, alanín-amínótransferasi hækkaður hjá 29,3%).
Húð og undirhúð	Mjög algengar Hármissir, venjulega vægur (G3-4: 4,1% við einlyfjameðferð). Mjög sjaldgæfar Altæk húðviðbrögð. Tíðni ekki þekkt Handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome**)**, oflitun húðar (serpentine supravenous hyperpigmentation).
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar Vöðvaverkir, liðverkir, verkir í kjálka.
Nýru og þvagfæri	Algengar Hækkun kreatíníns.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar Þróttleysi, þreyta, hiti, verkur á mismunandi stöðum, þar með talið brjóstverkur og verkur á æxlisstað. Viðbrögð á stungustað geta verið roðaþot, sviði, upplitun á æðinni og staðbundin bláæðarbólga (G3-4: 3,7% með vínorelbín sem eina krabbameinslyfið). Mjög sjaldgæfar Drep á stungustað (rétt staðsetning nálar eða holleggs í bláæð og inndæling stakra skammta með ríkulegri skolun æðarinnar eftir inndælingu getur dregið úr þessum áhrifum). Tíðni ekki þekkt Kuldahrollur (G1-2).
Rannsóknir	Tíðni ekki þekkt Þyngdartap

Fyrir inntöku vínorelbíns var tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir til viðbótar: Bragðröskun, sjónskerðingu, svefnleysi, kyngingartregðu, þyngdaraukningu, þvaglátstregðu og önnur einkenni frá þvag- og kynkerfi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Tilkynnt hefur verið um bráða ofskömmtun fyrir slysni hjá mönnum: Slík tilvik geta leitt til vanvaxtar í beinmerg og eru stundum tengd sýkingu, hita og garnalömunarstíflu. Stuðningsmeðferð eins og blóðgjöf, gjöf vaxtarþátta eða breiðvirkra sýklalyfja er venjulega hafin samkvæmt ákvörðun læknisins. Ekkert þekkt mótlyf er til.

Þar sem ekkert sértækt mótlyf er til við ofskömmtun vínorelbíns sem gefið er í bláæð, er einkennameðferð nauðsynleg ef um ofskömmtun er að ræða, t.d.:

- Stöðug mæling á lífsmörkum og náið eftirlit með sjúklingnum.
- Daglegt eftirlit með blóðhag til að fylgjast með þörf fyrir blóðgjöf eða gjöf vaxtarþátta, til að greina þörf fyrir gjörgæslu og til að lágmarka hættu á sýkingum.
- Ráðstafanir til að koma í veg fyrir eða meðhöndla garnalömunarstíflu.
- Eftirlit með blóðrásarkerfi og lifrarstarfsemi.
- Meðferð með breiðvirkum sýklalyfjum getur verið nauðsynleg ef um er að ræða fylgikvilla vegna sýkinga. Ef um er að ræða garnalömunarstíflu, getur verið nauðsynlegt að draga úr þrýstingi með kanna.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi og ónæmistemprandi lyf, vinca-alkalóíðar

ATC-flokkur: L01CA04

Vínorelbín er æxlishemjandi virkt efni af flokki vinca-alkalóíða, en ólíkt öllum öðrum vinca-alkalóíðum hefur byggingu katarantín-hluta vínorelbíns verið breytt. Það hefur áhrif á kvikt jafnvægi túbúlíns í örpíplukerfi frumunnar á sameindastigi.

Verkunarháttur
Vínorelbín hamlar fjölliðun túbúlíns og binst fyrst og fremst við örpíplur í mítósuskiptingu, og hefur eingöngu áhrif á örpíplur í taugasíma við háa þéttni. Spíralverkun vínorelbíns er minni en hjá vínkristíni. Vínorelbín blokkar kjarnaskiptingu við G2-M fasa, við það verður frumudauði í millifasanum eða í næstu kjarnaskiptingu.

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun vínorelbíns hjá börnum. Upplýsingar úr tveimur klínískum fasa II rannsóknum með einum armi með notkun vínorelbíns í bláæð hjá 33 og 46 börnum með endurtekin föst æxli, þ.m.t. rákvöðvasarkmein, önnur mjúkvefssarkmein, Ewing sarkmein, fitusarkmein, liðslímusarkmein, trefjasarkmein, krabbamein í miðtaugakerfi, beinsarkmein og taugakímsæxli í skömmtum sem námu 30 til 33,75 mg/m² á degi 1 og degi 8 á þriggja vikna fresti eða einu sinni í viku í 6 vikur á 8 vikna fresti, sýndu enga marktæka klíníska virkni. Eiturverkanir voru sambærilegar við það sem tilkynnt var um hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing
Virka efnið dreifist víða um líkamann með dreifingarrúmmáli sem er á bilinu 25,4-40,1 l/kg. Gegnþrenging vínorelbíns í lungnavef er marktæk, þar sem hlutfallið á milli þéttni í vef og plasma var hærra en 300 í rannsókn sem fól í sér töku vefjasýnis með skurðaðgerð. Binding við plasmaprótein er miðlungsmikil (13,5%) en binding við blóðflögur er mikil (78%). Komið hefur í ljós að lyfjahvörf vínorelbíns sem gefið er í bláæð eru línuleg upp að 45 mg/m² skammti.

Umbrot
Vínorelbín umbrotnar einkum fyrir tilstilli CYP3A4 cýtókróm P450. Öll umbrotsefni hafa verið auðkennd og ekkert þeirra er virkt að undanskildu 4-O-deasetýlvínorelbíni, sem er aðalumbrotsefnið í blóðinu.

Brotthvarf
Eftir inndælingu á stökum skammti eða innrennsli í bláæð hjá sjúklingum einkennist plasmaþéttni vínorelbíns af þriggja veldisvísa brotthvarfsferli. Lokabrotthvarfsfasinn endurspeglar langan helmingunartíma sem er lengri en 40 klukkustundir. Heildarúthreinsun vínorelbíns er mikil (0,97-1,26 l/klst./kg).

Útskilnaður um nýru er lítill (< 20% af skammtinum). Lág þéttni deasetýlvínorelbíns hefur fundist hjá mönnum, en vínorelbín greinist einkum sem óbreytt efnasamband í þvagi. Brotthvarf virka efnisins fer einkum fram í gegnum gallrásina og inniheldur umbrotsefnin og einkum óbreytt vínorelbín.

Skert nýrnastarfsemi
Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á dreifingu vínorelbíns hafa ekki verið rannsökuð, en ekki er nauðsynlegt að minnka skammta vegna þess hve lítið skilst út um nýru.

Skert lifrarstarfsemi
Hjá sjúklingum með meinvörp í lifur urðu eingöngu breytingar á meðalgildi úthreinsunar vínorelbíns ef meira en 75% af lifrinni voru skemmd. Hjá 6 krabbameinssjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (gallrauði ≤ 2 x eðlileg efri mörk og amínótransferasi ≤ 5 x eðlileg efri mörk) sem fengu allt að 25 mg/m² og 8 sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (gallrauði > 2 x eðlileg efri mörk og/eða amínótransferasi > 5 x eðlileg efri mörk) sem fengu allt að 20 mg/m², voru meðalgildi heildarúthreinsunar hjá þessum tveimur hópum svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Þó er ekki víst að þessar upplýsingar eigi við um sjúklinga með minnkaða getu lifrar til útskilnaðar á virka efninu og því þarf að gæta varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi og fylgjast vel með blóðgildum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Aldraðir
Rannsókn á vínorelbíni sem brautryðjandinn framkvæmdi hjá öldruðum sjúklingum (≥ 70 ára) með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) sýndi fram á að aldur hafði ekki áhrif á lyfjahvörf vínorelbíns. Hins vegar skal gæta varúðar þegar skammtur vínorelbíns er aukinn, þar sem aldraðir sjúklingar eru veikburða (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Helsta eiturverkunin sem veldur því að minnka þarf skammta hjá dýrum er beinmergsbæling. Í dýratilraunum olli vínorelbín mislitnun og fjöllitnun.
Gera má ráð fyrir að vínorelbín geti einnig haft eiturverkanir á erfðaefni hjá mönnum (framköllun á mislitnun og fjöllitnun).
Niðurstöður rannsókna á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum og rottum voru neikvæðar en eingöngu hafa verið gerðar rannsóknir á litlum skömmtum.
Æxlunarrannsóknir á dýrum leiddu í ljós áhrif við lægri skammta en við klíníska notkun. Eiturverkanir á fósturvísi og fóstur komu í ljós, eins og vaxtarskerðing og seinkun á beinmyndun.
Vansköpunarvaldandi áhrif (samruni hryggjarliða, vöntun á rifbeinum) komu fram við skammta sem höfðu eiturverkun á móður. Auk þess dró úr sæðismyndun og seytingu blöðruháls- og sæðiskirtla, en frjósemi minnkaði ekki hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

- Navirel 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn á ekki að þynna með basískum lausnum (hætta á útfellingu).

- Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Ef pakkning lyfsins hefur ekki verið rofin: 3 ár.

Eftir opnun og þynningu:
Nota þarf lyfið tafarlaust eftir opnun og þynningu. Eingöngu einnota.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við 2-8 °C og við 25 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust, er geymslutími þess og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2-8 °C, nema opnun og þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 ºC-8 ºC).
Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I með brómóbútýl gúmmítappa sem húðaður er með flúorófjölliðu og álhettu.

Pakkningastærðir: 1 ml eða 5 ml þykkni í pakkningum með 1 eða 10 hettuglösum.
Einnig fáanlegt sem fjölpakkningar með 10 pakkningum sem hver inniheldur 1 hettuglas.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eingöngu þjálfaðir starfsmenn mega blanda og gefa vínorelbín. Nota þarf viðeigandi hlífðargleraugu, einnota hanska, andlitsgrímu og einnota hlífðarfatnað. Þurrka þarf upp sull og leka.
Nauðsynlegt er að forðast alla snertingu við augu. Ef lausnin kemst í snertingu við augu þarf tafarlaust að skola þau með miklu magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn.

Eftir blöndun þarf að hreinsa alla útsetta fleti vandlega og þvo hendur og andlit.

Enginn ósamrýmanleiki er á milli innihalds og íláts fyrir Navirel 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn og hlutlauss glerglass, PVC-poka, vínýlasetatpoka eða innrennslissetts með PVC slöngum.

Mælt er með því að gefa vínorelbín sem innrennsli á 6-10 mínútum eftir þynningu með 20-50 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% (w/v) glúkósalausn fyrir stungulyf.

Eftir lyfjagjöf þarf að skola æðina með a.m.k. 250 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn.
Vínorelbín má eingöngu gefa í bláæð: afar mikilvægt að ganga úr skugga um að holnálinni hafi verið komið fyrir á réttum stað í bláæðinni áður en innrennsli vínorelbíns er hafið. Ef lyfið berst í umlykjandi vef við gjöf í bláæð getur komið fram talsverð erting. Í slíkum tilvikum á að stöðva lyfjagjöfina, skola bláæðina með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn og gefa afganginn af skammtinum í aðra bláæð.

Að auki styðja birtar heimildir notkun meðferðar með hýalúróníðasa og þurrum hita í tilviki utanæðablæðingar. Mælt er með samráði við lýtalækni á fyrstu stigum dreps eða rýmisheilkennis (compartment syndrome), viðvarandi eða versnandi verkja eða ef hægmeðferð (conservative treatment) hefur mistekist.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland
Sími: +49 4103 8006-0
Bréfasími: +49 4103 8006-100

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/23/078/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. júlí 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

01. nóvember 2024.