

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NAVELBINE 20 mg pehmekapsel

NAVELBINE 30 mg pehmekapsel

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pehmekapsel sisaldab 20 mg vinorelbiini (tartraadina).

Üks pehmekapsel sisaldab 30 mg vinorelbiini (tartraadina).

INN. *Vinorelbinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks 20 mg või 30 mg kapsel sisaldab veevaba etanooli ning sorbitooli (E420).

#### **Navelbine 20 mg pehmekapsel**

- etanool (alkohol) 5 mg

- sorbitool (E420) 5,36 mg

#### **Navelbine 30 mg pehmekapsel**

- etanool (alkohol) 7,5 mg

- sorbitool (E420) 8,11 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Pehmekapsel

20 mg pehmekapsel: ovaalne, pruunikas pehmekapsel, millele on punasega prinditud märgistus N20

30 mg pehmekapsel: piklik, roosa pehmekapsel, millele on punasega prinditud märgistus N30

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Vinorelbiin on näidustatud täiskasvanud patsientidele:

- kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks monoterapiana või kombinatsioonis muu kemoterapiaga;
- mitteväikerakk-kopsuvähi adjuvantraviks kombinatsioonis platinapõhise kemoterapiaga;
- kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks monoterapiana või kombinatsioonis teiste ainetega.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud patsiendid

Monoterapia

Soovitav annustamiseskeem on esimesed kolm annust 60 mg/m<sup>2</sup> kehapiina kohta manustatuna üks kord nädalas.

Järgmised manustamiskorrad

Pärast kolmandat manustamiskorda on soovitatav suurendada NAVELBINE annust kuni 80 mg/m<sup>2</sup>-ni üks kord nädalas, välja arvatud nendel patsientidel, kellel on esimeste manustamiskordade jooksul annusega 60 mg/m<sup>2</sup> neutrofiilide arv langenud ühel korral alla 500/mm<sup>3</sup> või rohkem kui ühel korral jäänud vahemikku 500...1000/mm<sup>3</sup>.

Neutrofiilide hulk esimese kolme manustamiskorra jooksul annusega 60 mg/m <sup>2</sup> nädalas	Neutrofiilid > 1000	Neutrofiilid ≥ 500 ja < 1000 (1 episood)	Neutrofiilid ≥ 500 ja < 1000 (2 episoodi)	Neutrofiilid < 500
Soovitatav annus alates neljandast manustamiskorrast	80	80	60	60

#### Annuse kohandamine

Kui on plaanis manustada 80 mg/m<sup>2</sup> annust, kuid neutrofiilide arv on alla 500/mm<sup>3</sup> või rohkem kui ühel korral vahemikus 500...1000/mm<sup>3</sup>, tuleb annuse manustamine taastumiseni edasi lükata ning annust tuleb järgmiseks 3. manustamiskorraks vähendada 80-lt 60 mg/m<sup>2</sup>-ni nädalas.

Neutrofiilide hulk pärast neljandat (80 mg/m <sup>2</sup> nädalas) manustamiskorda	Neutrofiilid > 1000	Neutrofiilid ≥ 500 ja < 1000 (1 episood)	Neutrofiilid ≥ 500 ja < 1000 (2 episoodi)	Neutrofiilid < 500
Soovitatav annus alates järgmisest manustamiskorrast	80		60	

Annust saab uuesti suurendada 60-lt 80 mg/m<sup>2</sup>-ni, kui neutrofiilide hulk ei ole langenud alla 500/mm<sup>3</sup> või rohkem kui ühel korral jäänud vahemikku 500...1000/mm<sup>3</sup> kolme manustamiskorra jooksul annusega 60 mg/m<sup>2</sup> vastavalt reeglitele, mis on eelnevalt defineeritud esimese kolme manustamiskorra suhtes.

#### Kombineeritud raviskeemides kohandatakse annust ja skeemi vastavalt raviprotokollile

Kliiniliste uuringute alusel on näidatud, et suukaudne annus 80 mg/m<sup>2</sup> vastab intravenoossele annusele 30 mg/m<sup>2</sup> ning 60 mg/m<sup>2</sup> vastab annusele 25 mg/m<sup>2</sup>.

See on aluseks kombineeritud ravis intravenoosse ja suukaudse ravimvormi vahetamisel patsiendi mugavuse huvides.

Järgnevas tabelis on toodud vajalikud annused vastava kehapindala (BSA) vahemiku kohta.

Kehapind (m <sup>2</sup> )	60 mg/m <sup>2</sup>	80 mg/m <sup>2</sup>
	Annus (mg)	Annus (mg)
0,95...1,04	60	80
1,05...,14	70	90
1,15...,24	70	100
1,25...1,34	80	100
1,35...1,44	80	110
1,45...1,54	90	120
1,55...1,64	100	130
1,65...1,74	100	140
1,75...1,84	110	140
1,85...1,94	110	150
≥ 1,95	120	160

Isegi patsientidel, kellel on  $BSA \geq 2m^2$ , ei tohi koguannus kunagi ületada 120 mg nädalas annuse 60 mg/m<sup>2</sup> puhul ega 160 mg nädalas annuse 80 mg/m<sup>2</sup> puhul.

#### Manustamisviis

NAVELBINE't tohib manustada ainult suukaudselt.

NAVELBINE tuleb alla neelata tervelt koos veega, kapslit ei tohi närida, imeda ega lahustada.

Soovitav on võtta kapsleid koos vähesse koguse toiduga.

#### Manustamine eakatele

Kliinilise kogemuse käigus ei ole tuvastatud mingeid olulisi erinevusi eakate patsientide ravivastuse osas, ehkki mõnedel neist patsientidest ei saa välistada suurenenud tundlikkust. Vanus ei muuda vinorelbiini farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

#### Lapsed

Laste puhul ei ole ohutus ja efektiivsus tõestatud, mistõttu ravimit ei ole soovitatav manustada (vt lõik 5.1).

#### Maksafunktsiooni häirega patsiendid

Kerge maksakahjustusega patsientidele (bilirubiin  $< 1,5 \times ULN$  (üle normi ülemise piiri) ja ALAT (alaniinaminotransferaas) ja/või ASAT (aspartaataminotransferaas) vahemikus 1,5 ja 2,5  $\times ULN$ ) võib manustada NAVELBINE standardannus 60 mg/m<sup>2</sup> üks kord nädalas. Mõõduka maksakahjustusega patsientidele (bilirubiin vahemikus 1,5 ja 3  $\times ULN$ , sõltumata ALAT ja ASAT tasemest), tuleb manustada NAVELBINE annus 50 mg/m<sup>2</sup> üks kord nädalas. Raske maksakahjustusega patsientidele ei ole soovitatav NAVELBINE't manustada, sest antud patsientide populatsiooni kohta ei ole piisavalt andmeid, et määrata farmakokineetikat, efektiivsust ja ohutust (vt lõigud 4.4, 5.2).

#### Neerufunktsiooni häirega patsiendid

Vähesse renaalse eritumise tõttu ei ole NAVELBINE annuse vähendamine tõsise neerupuudulikkusega patsientidel farmakoloogiliselt põhjendatud (vt lõigud 4.4, 5.2).

NAVELBINE manustamisel tuleb järgida vastavaid juhiseid (vt lõik 6.6).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus vinorelbiini või teiste Vinca alkaloidide või lõigus 6.1 loetletud või mis tahes aabiaine suhtes.
- Haigus, mis mõjutab oluliselt vinorelbiini imendumist.
- Eelnev mao või peensoole kirurgiline resektsioon.
- Neutrofiilide arv  $< 1500/mm^3$  või raske infektsioon hetkel või hiljuti (eelmise 2 nädala jooksul).
- Trombotsüütide arv  $< 100\ 000/mm^3$ .
- Raske maksapuudulikkus.
- Pikaajalist hapnikravi vajavad patsiendid.
- Kombinatsioonis kollalapalaviku vaktsiiniga (vt lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Hoiatused

⇒ NAVELBINE't tohib määrata ainult arst, kellel on kogemus keemiaravi kasutamisel ja tsütotoksiliste ravimite toime organismile jälgimise võimalus.

⇒ Kui patsient kogemata närib või imeb kapslit, on vedelik ärritava toimega.

Suud tuleb loputada veega või eelistatult füsioloogilise soolalahusega.

Juhul kui kapsel puruneb, on vedelik ärritava toimega ja võib põhjustada kahjustust kokkupuutel naha, limaskestade või silmadega. Purunenud kapslit ei tohi alla neelata ning see tuleb tagastada apteeki või arstile, et see saaks asjakohaselt hävitatud. Igasuguse kokkupuute korral tuleb seda kohta otsekohe hoolikalt loputada rohke veega või eelistatult füsioloogilise lahusega.

Juhul kui patsient oksendab mõni tund pärast ravimi võtmist, ärge kunagi manustage seda annust uuesti. Toetav ravi, nt 5HT<sub>3</sub> antagonistidega (nt ondansetron, granisetron) võib vähendada oksendamise esinemissagedust (vt lõik 4.5).

NAVELBINE pehmekapslite kasutamise kaasnep sagedamini iiveldust/oksendamist kui intravenoosse ravimvormi manustamisel. Soovitav on esmane antiemeetiline profülaktika ning kapslite manustamine koos toiduga (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kes võtavad vinorelbiini koos morfiini või teiste opioidanalgeetikumidega, on soovitatav hoolikalt jälgida soole motoorikat (nt patsiendid, kellel on esinenud kõhukinnisust) ja vajadusel määrata lahtisteid.

Patsienti tuleb ravi ajal hoolikalt hematoloogiliselt jälgida (määrata hemoglobiini ja leukotsüütide, neutrofiilide ja trombotsüütide sisaldus igal manustamise päeval).

Annus tuleb määrata vastavalt hematoloogilisele staatusele.

- Kui neutrofiilide arv on alla 1500/mm<sup>3</sup> ja/või vereliistakute arv alla 100 000 mm<sup>3</sup>, tuleb ravi kuni taastumiseni edasi lükata.

- Annuse suurendamise kohta 60 mg/m<sup>2</sup>-lt 80 mg/m<sup>2</sup>-ni pärast kolmandat manustamist teavet vt lõik 4.2.

- Kui on vaja manustada annus 80 mg/m<sup>2</sup>, ent neutrofiilide arv on alla 500/mm<sup>3</sup> või rohkem kui ühel korral vahemikus 500...1000/mm<sup>3</sup>, tuleb selle annuse manustamine mitte ainult edasi lükata, vaid seda tuleb vähendada 60 mg/m<sup>2</sup>-ni üks kord nädalas. Hiljem on uuesti võimalik suurendada annust 60 mg/m<sup>2</sup>-lt 80 mg/m<sup>2</sup>-ni nädalas (vt lõik 4.2).

Kliinilistes uuringutes, kus ravi alustati annusega 80 mg/m<sup>2</sup>, esines mõnedel patsientidel neutropeenilisi tüsistusi, sh halva toimetulekuvõimega patsiendid. Seetõttu on soovitatav, et algannus oleks 60 mg/m<sup>2</sup>, mida saab suurendada 80 mg/m<sup>2</sup>-ni, kui annus on talutav (vt lõik 4.2).

Kui patsiendil tekivad infektsioonile viitavad nähud või sümptomid, tuleb patsiendile kohe teostada uuringud.

Ravim sisaldab vastavalt 5,36 mg või 8,11 mg sorbitooli ühes kapslis.

Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust.

Ravim sisaldab vastavalt 5 mg või 7,5 mg alkoholi (etanol) ühes kapslis.

Alkoholi sisaldus selle ravimi ühes kapslis on väiksem kui 1 ml õlles või 1 ml veinis.

Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### Ettevaatusabinõud

Eriti hoolikas peab olema ravimi määramisel patsientidele, kellel on:

- anamneesis südame isheemiatõbi (vt lõik 4.8);
- halb toimetulekuvõime.

NAVELBINE't ei tohi manustada samaaegselt kiiritusraviga, kui ravivälja kuulub ka maks.

Rangelt vastunäidustatud on selle ravimi kasutamine koos kollapalaviku vaktsiiniga (vt lõik 4.3) ning samaaegne kasutamine teiste nõrgestatud elusvaktsiinidega ei ole soovitatav. NAVELBINE kombineerimisel CYP3A4 tugevate inhibeerijate või indutseerijatega (vt lõik 4.5) tuleb rakendada

ettevaatust; kombinatsioon fenütoiiniga (nagu kõigi tsütotoksiliste ainetega) ja itrakonasooliga (nagu kõigi Vinca alkaloididega) ei ole soovitatav.

NAVELBINE suukaudset ravimvormi on uuritud maksakahjustusega patsientidel järgmistes annustes:

- 60 mg/m<sup>2</sup> kerge maksakahjustusega patsientidel (bilirubiin < 1,5 x ULN ja ALAT ja/või ASAT vahemikus 1,5 ja 2,5 x ULN);
- 50 mg/m<sup>2</sup> mõõduka maksakahjustusega patsientidel (bilirubiin vahemikus 1,5 ja 3 x ULN, sõltumata ALAT ja ASAT tasemest).

Tulemused näitasid, et kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel vinorelbiini ohutus ja farmakokineetika ei muutunud. Suukaudset NAVELBINE't ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel, mistõttu selle kasutamine ei ole nendele patsientidel soovitatav (vt lõigud 4.2, 5.2).

Vähese renaalse eritumise tõttu ei ole NAVELBINE annuse kohandamine neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel farmakoloogiliselt põhjendatud (vt lõigud 4.2, 5.2).

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### Kõigile tsütotoksilistele ainetele omased koostoimed

Kasvajatega kaasneva tromboosiriski suurenemise tõttu kasutatakse sageli antikoagulantravi. Et haiguspuhune koaguleerumise varieerumine on suur ja arvestada tuleb ka koostoimeid suukaudsete antikoagulantide ning vähivastaste kemoterapeutikumide vahel, on nõutav INR-i (*International Normalised Ratio*) väärtuste sagedasem jälgimine, kui patsienti otsustatakse ravida suukaudsete antikoagulantidega.

##### - Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud

Kollapalaviku vaktsiin: risk generaliseerunud fataalse vaktsiinhaiguse tekkeks (vt lõik 4.3).

##### - Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Nõrgestatud elusvaktsiinid (kollapalaviku vaktsiin vt „Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud“): risk vaktsiini poolt esile kutsutud generaliseerunud eluohtliku haiguse tekkeks, mis võib lõppeda surmaga. See risk on suurenenud patsientidel, kelle immuunsus on juba vähenenud olemasoleva haiguse tõttu. Soovitatav on kasutada inaktiveeritud vaktsiini, kui see on olemas (poliomüeliit) (vt lõik 4.4).

Fenütoiin: esineb risk krampide ägenemiseks, sest tsütotoksilise ravimi mõjul väheneb fenütoiini imendumine seedetraktist või toime nõrgenemiseks, sest fenütoiini mõjul suureneb tsütotoksilise ravimi metabolism maksas.

##### - Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik

Tsüklosporiin, takroliimus: ülemäärane immuunsupressioon koos lümfoproliferatsiooni riskiga.

##### Vinca alkaloidide spetsiifilised koostoimed

##### - Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Itrakonasool: Vinca alkaloidide neurotoksilisuse suurenemine, mille põhjuseks on nende metabolismi vähenemine maksas.

##### - Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik

Mitomütsiin C: bronhospasmi ja düspnoe risk on suurenenud, harvadel juhtudel on täheldatud interstitsiaalset pneumooniat.

- Vinca alkaloidid on tuntud P-glükoproteiini substraadid ning spetsiifilisi uuringuid ei ole läbi viidud, mistõttu tuleb rakendada ettevaatust NAVELBINE kombineerimisel selle membraanitranspordi tugevate modulaatoritega.

##### Vinorelbiini spetsiifilised koostoimed

- NAVELBINE kombineerimisel teiste teadaolevalt luuü dile toksiliselt mõjuvate ravimitega ägenevad tõenäoliselt müelosupressioonina väljenduvad kõrvaltoimed.
- NAVELBINE kombineerimisel tsisplatiiniga mitme ravitsükli jooksul ei teki vastastikut farmakokineetilist koostoimet. Kuid NAVELBINE kasutamisel kombinatsioonis tsisplatiiniga tekib granulotsütopeenia sagedamini kui NAVELBINE kasutamisel ainsa ravimina.
- NAVELBINE kombineerimisel mitmete teiste kemoterapeutikumidega (paklitakseel, dotsetakseel, kapetsitabiin ja suukaudne tsüklofosfamiid) ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.
- Kuna vinorelbiini metabolismis osaleb põhiliselt CYP3A4, võib vinorelbiini kombineerimisel selle isoen süümi tugevate inhibeeri jatega (nt ketokonasool, itrakonasool) vinorelbiinisisaldus veres suurendada ning kombineerimisel selle isoen süümi tugevate indutseeri jatega (nt rifampitsiin, fenütoiin) võib vinorelbiinisisaldus veres väheneda.
- Antiemeetikumid, nt 5HT<sub>3</sub> antagonistid (nt ondasetroon, granisetroon) ei muuda NAVELBINE farmakokineetikat (vt lõik 4.4).
- Intravenoosse vinorelbiini ja lapatiniibi kooskasutamisel ühes I faasi kliinilises uuringus täheldati 3. ja 4. astme neutropeenia suurenenud esinemissagedust. Selles uuringus oli intravenoosse vinorelbiini soovitatav annus 3-nädalases raviskeemis 1. päeval ja 8. päeval 22,5 mg/m<sup>2</sup> kombinatsioonis igapäevaselt manustatava lapatiniibiga annuses 1000 mg. Sellist kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatusega.

Toit ei muuda vinorelbiini farmakokineetikat.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Vinorelbiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Reproduktiivsuse loomuringutes oli vinorelbiin embrüo- ja fetoletaalne ning teratogeenne (vt lõik 5.3).

Loomuringute andmete ja ravimi farmakoloogilise toime põhjal esineb potentsiaalne risk embrüo- ja loote anomaaliate tekkeks.

Vinorelbiini ei tohi seetõttu kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui oodatav individuaalne kasu ületab selgelt võimalikud riskid. Kui patsient rasestub ravi ajal, tuleb teda informeerida riskidest sündimata lapsele ning hoolikalt jälgida. Kaaluda tuleb geneetilise konsultatsiooni võimalust.

##### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas vinorelbiin eritub inimese rinnapiima.

Vinorelbiini eritumise kohta rinnapiima ei ole loomkatseid läbi viidud.

Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada, seetõttu tuleb rinnaga toitmine lõpetada enne ravi alustamist NAVELBINE'ga (vt lõik 4.3).

##### Fertiilsus

Meestel, kes saavad ravi NAVELBINE'ga, ei ole soovitatav eostada last ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi. Enne ravi tuleb pakkuda konsultatsiooni sperma konserveerimise suhtes, kuna esineb võimalus pöördumatu viljatuse kujunemiseks vinorelbiin-ravi tagajärjel.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud, kuid farmakodünaamilise profiili alusel ei oma vinorelbiin toimet autojuhtimisele ja masinate käsitlemisele.

võimele. Arvestades mõningaid ravimi kõrvaltoimeid on vinorelbiin-ravi saavatel patsientidel siiski vajalik ettevaatus (vt lõik 4.8).

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Esitatud on kõrvaltoimete üldine esinemissagedus, millest teatati kliinilistes uuringutes osalenud 316 patsiendil (132 mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti ja 184 rinnanäärmevähiga patsienti), kes said soovitatava raviskeemi alusel NAVELBINE't (esimesed kolm manustamiskorda annusega 60 mg/m<sup>2</sup> nädalas, seejärel 80 mg/m<sup>2</sup> nädalas).

Kõrvaltoimed on allpool loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi.

Turuletulekujärgselt ja kliinilistes uuringutes teatatud täiendavad kõrvaltoimed on koondandmetena lisatud vastavalt MedDRA klassifikatsioonile esinemissagedusega „Teadmata“.

Väga sage	≥1/10
Sage	≥1/100, <1/10
Aeg-ajalt	≥1/1000, <1/100
Harv	≥1/10 000, <1/1000
Väga harv	<1/10 000
Teadmata	Turuletulekujärgsed teated

#### **Kõrvaltoimed, millest on teatatud NAVELBINE pehmekapslite kasutamisel:**

##### Turuletulekueelselt

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on luuüdi supressioon koos neutropeenia, aneemia ja trombotsütopeeniaga, seedetrakti toksilisus koos iivelduse, oksendamise, kõhulahtisuse, stomatiidi ja kõhukinnisusega. Samuti teatati väga sagedasti väsimusest ja palavikust.

##### Turuletulekujärgselt

Ravimi NAVELBINE pehmekapsleid kasutatakse monoterapiiana või kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega nagu tsisplatiin või kapetsitabiin.

Turuletulekujärgselt olid kõige sagedasema haaratusega järgmised organsüsteemide klassid: ‘vere ja lümfisüsteemi häired’, ‘seedetrakti häired’ ja ‘üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid’. See teave on kooskõlas turuletuleku-eelse kogemusega.

#### **Infektsioonid ja infestatsioonid**

**Väga sage:** Bakteriaalne, viiruslik või seeninfektsioon ilma neutropeeniata, erinevates paikmetes G1...4: 12,7%; G3...4: 4,4%

**Sage:** Bakteriaalne, viiruslik või seeninfektsioon, mis on tingitud luuüdi supressioonist ja/või immuunsüsteemi pärssumisest (neutropeenilised infektsioonid), on tavaliselt pöörduv sobiva raviga.

Neutropeeniline infektsioon G3...4: 3,5%.

**Teadmata:** Neutropeeniline sepsis

Tüsistunud septitseemia, mõnikord letaalne septitseemia.

Raske sepsis, mõnikord koos muude elundite puudulikkusega

Septitseemia.

#### **Vere ja lümfisüsteemi häired**

**Väga sage:** Luuüdi supressioon, mis põhjustab põhiliselt neutropeeniat (G1...4: 71,5%; G3: 21,8%; G4: 25,9%), on pöörduv, annust piirav toksiline toime.

Leukopeenia G1...4: 70,6%; G3: 24,7%; G4: 6%

Aneemia G1...4: 67,4%; G3...4: 3,8%,

Trombotsütopeenia G1...2: 10,8%

**Sage:** Neutropeenia, millega kaasneb palavik üle 38°C, sh febriline neutropeenia: G4: 2,8%.

**Teadmata:** Trombotsütopeenia G3-4

Pantsütopeenia

## Endokriinsüsteemi häired

**Teadmata:** Antidiureetilise hormooni ebapiisava nõristuse sündroom (SIADH)

## Ainevahetus- ja toitumishäired

**Väga sage:** Anoreksia G1-2: 34,5%; G3-4: 4,1%

**Teadmata:** Raske hüponatreemia

## Psühhiaatrilised häired

**Sage:** Unetus G1...2: 2,8%

## Närvisüsteemi häired

**Väga sage:** Neurosensoorsed häired G1...2: 11,1% piirduvad üldjuhul kõõlusrefleksi kadumisega ja ei ole enamasti rasked,

**Sage:** Neuromotoorsed häired G1...4: 9,2%; G3...4: 1,3%.

Peavalu: G1...4: 4,1%, G3...4: 0,6%.

Pearinglus: G1...4: 6%; G3...4: 0,6%.

Maitsetundlikkuse häired: G1...2: 3,8%.

**Aeg-ajalt:** Ataksia G3: 0,3%

**Teadmata:** Posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom

## Silma kahjustused

**Sage:** Nägemiskahjustus G1...2: 1,3%

## Südame häired

**Aeg-ajalt:** Südamepuudulikkus, südamerütmi häired

**Teadmata:** Müokardiinfarkt südamehaiguse anamneesiga või riskiteguritega patsientidel.

## Vaskulaarsed häired

**Sage:** Arteriaalne hüpertensioon G1...4: 2,5%; G3...4: 0,3%;

Arteriaalne hüpotensioon G1...4: 2,2%; G3...4: 0,6%

## Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

**Sage:** Düspnoe G1...4: 2,8%; G3...4: 0,3%.

Köha: G1...2: 2,8%

**Teadmata:** Kopsuarteri trombemboolia

## Seedetrakti häired

**Väga sage:** Iiveldus G1...4: 74,7% ; G3...4: 7,3%

Oksendamine G1...4: 54,7%; G 3...4: 6,3%; toetav ravi (nt suukaudsed ravimid setroonide rühmast) võib vähendada iivelduse ja oksendamise esinemist.

Kõhulahtisus G1...4: 49,7 %; G3...4: 5,7%

Stomatiit G1...4:10,4 %; G3...4: 0,9%

Kõhuvalu: G1...4: 14,2%

Kõhukinnisus G1...4: 19%; G3...4: 0,9%. Lahtistite määramine võib olla kohane patsientidele, kellel on varem anamneesis kõhukinnisus ja/või kes said samaaegset ravi morfiini või teiste opioidanalgeetikumidega.

Maohäired: G1...4: 11,7%

**Sage:** Ösofagiit G1...3: 3,8% ; G3: 0,3%

Düsfaagia: G1...2: 2,3%

**Aeg-ajalt:** Paralüütiline iileus G3...4: 0,9% (harvadel juhtudel fataalne); pärast normaalse sooletegevuse taastumist võib ravi uuesti alustada

**Teadmata:** Seedetrakti verejooks

## Maksa ja sapiteede häired

**Sage:** Maksahäired: G1...2: 1,3%



**Teadmata:** Maksafunktsiooni näitajate mööduv tõus G1-2

#### **Naha ja nahaaluskoe kahjustused**

**Väga sage:** Alopeetsia on tavaliselt kerge G1...2 ja võib tekkida 29,4%.

**Sage:** Nahareaktsioonid G1...2: 5,7%

#### **Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused**

**Sage:** Artralgia, sh lõualuuvalu,  
Müalgia G1...4: 7%, G3...4: 0,3%

#### **Neerude ja kuseteede häired**

**Sage:** Düsuuria G1...2: 1,6%  
Muud kuse- ja suguteede sümptomid G1...2: 1,9%

#### **Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid**

**Väga sage:** Väsimus/halb enesetunne G1...4: 36,7 %; G3...4: 8,5 %;

Palavik G1...4: 13,0%, G3...4: 12,1%

**Sage:** Valu, sh valu kasvaja asukohas G1...4: 3,8%, G3...4: 0,6%.

Külmavärinad: G1...2: 3,8%

#### **Uuringud**

**Väga sage:** Kehakaalu langus G1...4: 25%, G3...4: 0,3%

**Sage:** Kehakaalu tõus G1...2: 1,3%

NAVELBINE intravenoosse ravimvormi kasutamisel on kirjeldatud järgmisi täiendavaid kõrvaltoimeid: süsteemne allergiline reaktsioon, rasked paresteesiad, alajäsemete nõrkus, südame rütmihäired - õhetus, perifeerne külmatunne, kollaps, stenokardia, bronhospasm, interstitsiaalne pneumopaatia, pankreatiit, palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom, äge respiratoorse distressi sündroom.

#### **Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine**

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

#### **Sümptomid**

NAVELBINE üleannustamine võib põhjustada luuüdi hüpoplaasiat, millega mõnikord kaasnevad infektsioon, palavik, paralüütiline iileus ja maksahäired.

#### **Vältimatu abi**

Tuleb alustada üldist toetavat ravi koos vereülekande, kasvufaktorite ja laia toimespektriga antibiootikumraviga, nagu arst vajalikuks peab. Soovitav on hoolikalt jälgida maksafunktsiooni.

#### **Antidoot**

NAVELBINE üleannustamisele teadaolev antidoot puudub.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

## 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Vinca (igihalja) alkaloidid ja nende analoogid  
ATC-kood: L01CA04

NAVELBINE on Vinca alkaloidide rühma kuuluv antineoplastiline ravim, kuid erinevalt kõigist teistest Vinca alkaloididest on vinorelbiini katarantiinrühm teistsuguse struktuuriga. Molekuli tasandil mõjutab see tubuliini dünaamilist tasakaalu raku mikrotoobulite struktuuris. See pärsib tubuliini polümeerisatsiooni ja seondub eelistavalt mitootiliste mikrotoobulitega, kahjustades aksonaalseid mikrotoobuleid ainult suurtes kontsentratsioonides. Tubuliini spiraliseerumist indutseeritakse vähem kui vinkristiini mõjul.

NAVELBINE blokeerib mitoosi G2-M juures, põhjustades rakkude suremist vahepeelses faasis või järgmises mitoosis.

NAVELBINE ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Kahes ainsa ravimiga II faasi uuringus osales 33 ja 46 retsidiiveerunud soliidtuumoriga (sh rabdomüosarkoom, muude pehmete kudede sarkoom, Ewing'i sarkoom, liposarkoom, sünoviaalsarkoom, fibrosarkoom, kesknärvisüsteemivähk, osteosarkoom, neuroblastoom) last, kellele manustati intravenoosselt vinorelbiini annustes 30...33,75 mg/m<sup>2</sup> päevadel 1 ja 8 igal kolmandal nädalal või üks kord nädalas kuue nädala jooksul iga 8 nädala järel. Saadud kliiniliste uuringute andmed ei näidanud olulist kliinilist aktiivsust. Toksilisuse profiil oli sarnane täiskasvanutel täheldatuga (vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Vinorelbiini farmakokineetilisi omadusi on hinnatud veres.

### - Imendumine

Pärast annuse 80 mg/m<sup>2</sup> suukaudset manustamist imendub vinorelbiin kiiresti ning T<sub>max</sub> saavutatakse 1,5...3 tunniga, maksimaalse kontsentratsiooniga veres (C<sub>max</sub>) ligikaudu 130 ng/ml. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 40% ja samaaegne toidu manustamine ei muuda imendumist.

Vinorelbiini suukaudsed annused 60 mg/m<sup>2</sup> ja 80 mg/m<sup>2</sup> põhjustavad sellise kontsentratsiooni veres, mis saavutatakse vinorelbiini intravenoosse ravimvormi manustamisel annustes 25 mg/m<sup>2</sup> ja 30 mg/m<sup>2</sup>.

Vinorelbiini kontsentratsioon veres suureneb proportsionaalselt annusega kuni 100 mg/m<sup>2</sup>. Indiviidide vahelised kontsentratsiooni erinevused on pärast intravenoosset ja suukaudset manustamist ühesugused.

### - Jaotumine

Tasakaaluseisundi jaotusruumala on suur, keskmiselt 21,2 l/kg (vahemikus 7,5...39,7 l/kg), mis näitab ulatuslikku jaotumist kudedesse.

Seondumine plasmavalkudega on vähene (13,5%). Vinorelbiin seondub tugevasti vererakkudega, eeskätt vereliistakutega (78%).

Vinorelbiin koguneb olulisel määral kopsudesse, mida on hinnatud kirurgiliste kopsubiopsiate käigus, kus selle kontsentratsioon oli kuni 300 korda kõrgema kui seerumis. Vinorelbiini ei ole leitud kesknärvisüsteemist.

### - Biotransformatsioon

Kõik vinorelbiini metaboliidid moodustuvad tsütokroom P450 alavormi CYP3A4 vahendusel, välja arvatud 4-O-deatsetüülvinorelbiin, mis moodustub tõenäoliselt karboksüülesterasaaside vahendusel. 4-O-deatsetüülvinorelbiin on ainus aktiivne metaboliit ja põhiline, mida on leitud veres. Sulfoon- ega glükuroonhappe konjugaate ei ole leitud.

### - Eritumine

Vinorelbiini keskmine lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 40 tundi. Kliirens verest on kõrge, läheneb maksa verevoolule ning see on keskmiselt 0,72 l/h/kg (vahemik: 0,32...1,26 l/h/kg). Eritumine neerude kaudu on vähene (< 5% manustatud annusest) ja põhiliselt eritub lähteühend. Nii metaboliidid kui muutumatul kujul vinorelbiin, mis on põhiline väljutatav ühend, erituvad sapiga, mis on valdav eritumisetee.

#### - Patsientide erirühmad

##### *Neeru- ja maksakahjustus*

Neerufunktsiooni häire mõju vinorelbiini farmakokineetikale ei ole uuritud. Kuid vähese eritumise tõttu neerude kaudu, ei ole annuse vähendamine näidustatud neerufunktsiooni halvenemise korral.

Suukaudselt manustatud vinorelbiini farmakokineetika ei muutunud pärast annuse 60 mg/m<sup>2</sup> manustamist 7-le patsiendile kerge maksakahjustusega (bilirubiin < 1,5 x ULN ja ALAT ja/või ASAT alates 1,5 kuni 2,5 x ULN) ning pärast annuse 50 mg/m<sup>2</sup> manustamist 6-le patsiendile mõõduka maksakahjustusega (bilirubiin alates 1,5 kuni 3 x ULN, sõltumata sellest millisel tasemel on ALAT ja ASAT). Raske maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad andmed, mistõttu NAVELBINE ei ole neile patsientidele soovitatav (vt lõik 4.3).

##### *Eakad*

Uuring vinorelbiini suukaudse kasutamise kohta mitteväikerakk-kopsuvähiga eakatel patsientidel (≥ 70 aastat) näitas, et vanus vinorelbiini farmakokineetikat ei mõjuta. Kuna eakad patsiendid on nõrgad, tuleb NAVELBINE annuse suurendamisel siiski rakendada ettevaatust (vt lõik 4.2).

#### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

On tõestatud, et vinorelbiinisisaldus veres on tugevasti seotud leukotsüütide või PMN-de vähenemisega.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Ames'i testis vinorelbiin kutsus esile kromosoomide kahjustusi, kuid ei olnud mutageenne. Eeldatakse, et vinorelbiin võib avaldada inimesele mutageenset toimet (kutsuda esile aneuploidsust või polüploidsust).

Reproduktiivsuse loomkatsetes omas vinorelbiin letaalsel mõju embrüole ja lootele ning oli teratogeenne.

Vinorelbiini maksimaalset talutavat annust saanud koertel hemodünaamilisi kõrvaltoimeid ei ilmnenud; täheldati ainult mõnda väiksemat ebaolulist repolarisatsioonihäiret, nagu teistegi testitud Vinca alkaloidide puhul.

Primaatidel, kellele manustati 39 nädala jooksul vinorelbiini korduvaid annuseid, toimet südamele ja veresoonkonnale ei täheldatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu

Veevaba etanool

Puhastatud vesi

Glütserool

Makrogool 400

#### Kapsli kest

Želatiin

Glütserool (85%)

Anidrisorb 85/70 (sisaldab D-sorbitooli (E420), 1,4-sorbitaani, mannitooli (E421), kõrgemaid polüoole)

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172) (20 mg pehmekapslid)  
Punane raudoksiid (E172) (30 mg pehmekapslid)  
Keskmise ahela triglütseriidid  
Fosfatidüülkoliini kontsentraat (sisaldab fosfatidüülkoliini, alfatokoferooli, keskmise ahelaga triglütseriide, askorbüülpalmitaati)

#### Trükivärv

Karmiinpunane (E120)  
Naatriumhüdroksiid  
Alumiiniumkloriidheksahüdraat  
Hüpromelloos  
Propüleenglükool

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

Müügipakendis 3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Eemaldatava ja läbisurutava fooliumkattega PVC/PVDC/alumiinium blistrid.  
Pappkarbis on 1 pehmekapsel.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamise/käsitlemise juhised

Pakendi avamiseks:

1. Lõigake blister mööda punktiirjoont lahti
2. Rebige ära pehme plastkile/paber
3. Suruge kapsel läbi alumiiniumkile

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavour  
Prantsusmaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

20 mg: 854914

30 mg: 854814

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2014

Müügiloa uuendamise kuupäev: 10.09.2019

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

märts 2023

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ravimiamet.ee/>