

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vinorelbine Accord 20 mg kapseli, pehmeä
Vinorelbine Accord 30 mg kapseli, pehmeä
Vinorelbine Accord 80 mg kapseli, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

20 mg: Yksi pehmeä kapseli sisältää vinorelbiinitartraattia määrän, joka vastaa 20 mg vinorelbiiniä.
30 mg: Yksi pehmeä kapseli sisältää vinorelbiinitartraattia määrän, joka vastaa 30 mg vinorelbiiniä.
80 mg: Yksi pehmeä kapseli sisältää vinorelbiinitartraattia määrän, joka vastaa 80 mg vinorelbiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

20 mg: Yksi pehmeä kapseli sisältää 8,03 mg sorbitolia (nestemäisenä sorbitolina, joka on osittain dehydratoitu) ja 2,89 mg etanolia.

30 mg: Yksi pehmeä kapseli sisältää 13,65 mg sorbitolia (nestemäisenä sorbitolina, joka on osittain dehydratoitu) ja 4,35 mg etanolia (alkoholia).

80 mg: Yksi pehmeä kapseli sisältää 24,09 mg sorbitolia (nestemäisenä sorbitolina, joka on osittain dehydratoitu) ja 11,56 mg etanolia (alkoholia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Pehmeä kapseli

20 mg

Vaaleanruskea, läpinäkymätön, soikea (9,3 mm x 6,7 mm), pehmeä liivatekapseli, jossa ei ole pintavikoja ja jossa on merkintä "JJ1" mustalla musteella, ja joka sisältää kirkasta väritöntä nestettä.

30 mg

Vaaleanpunainen, läpinäkymätön, pitkänomainen (15 mm x 6,2 mm), pehmeä liivatekapseli, jossa ei ole pintavikoja ja jossa on merkintä "JJ2" mustalla musteella, joka sisältää kirkasta väritöntä nestettä.

80 mg

Vaaleankeltainen, läpinäkymätön, pitkänomainen (20,5 mm x 8 mm) pehmeä liivatekapseli, jossa ei ole pintavikoja ja jossa on merkintä "JJ3" mustalla musteella, ja joka sisältää kirkasta, väritöntä nestettä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vinorelbine Accord on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavien sairauksien hoitoon:

- pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon monoterapiana tai yhdistettynä muuhun kemoterapiaan
- ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon liitännäishoitona yhdistettynä platinapohjaiseen kemoterapiaan
- pitkälle edenneen rintasyövän hoitoon monoterapiana tai yhdistelmähoitona muiden lääkkeiden kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Pehmeiden kapselien käyttöä on harkittava silloin, kun vinorelbiinin anto laskimoon ei ole mahdollista (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset

Ainoana lääkkeenä annettuna suositeltu hoito-ohjelma on seuraava:

Ensimmäiset kolme annostelukertaa

60 mg/m² kehon pinta-alaa kohden kerran viikossa

Seuraavat annostelukerrat

Kolmannen antokerran jälkeen vinorelbiinin annosta suositellaan nostettavaksi 80 mg:aan/m² kerran viikossa lukuun ottamatta niitä potilaita, joilla neutrofiilien määrä on vähentynyt kerran < 500/mm³ tai useammin kuin kerran 500–1000/mm³:n välille ensimmäisten kolmen 60 mg/m² antokerran aikana.

Neutrofiilimäärä kolmen ensimmäisen 60 mg/m ² /viikko antokerran aikana	Neutrofiilimäärä > 1000	Neutrofiilimäärä ≥ 500 ja < 1000 (1 tapahtuma)	Neutrofiilimäärä ≥ 500 ja < 1000 (2 tapahtumaa)	Neutrofiilimäärä < 500
Suosittelu annos neljännestä antokerrasta lähtien	80	80	60	60

Annoksen sovittaminen

Jos potilaalle aiotaan antaa annos 80 mg/m² neutrofiilimäärän ollessa alle 500/mm³ tai useammin kuin kerran välillä 500–1000/mm³, valmisteen antamista on siirrettävä, kunnes tilanne on korjaantunut, ja annosta vähennettävä 80 mg:sta/m² 60 mg:aan/m²/viikko seuraavalla kolmella annostelukerralla.

Neutrofiilimäärä neljännen 80 mg/m ² /viikko antokerran jälkeen	Neutrofiilimäärä > 1000	Neutrofiilimäärä ≥ 500 ja < 1000 (1 tapahtuma)	Neutrofiilimäärä ≥ 500 ja < 1000 (2 tapahtumaa)	Neutrofiilimäärä < 500
Suosittelu annos seuraavasta antokerrasta lähtien	80		60	

Annos voidaan nostaa uudelleen 60 mg:sta 80 mg:aan/m²/viikko, jos neutrofiilimäärä ei laskenut alle 500/mm³:iin tai useammin kuin kerran 500–1000/mm³:n välille kolmen 60 mg/m²:n antokerran aikana aiemmin määritettyjen kolmea ensimmäistä antokertaa koskevien ohjeiden mukaisesti.

Yhdistelmähoidoissa annos ja annosaikataulu sovitetaan hoitosuunnitelman mukaisesti

Kliinisten tutkimusten perusteella 80 mg/m²:n oraalisen annoksen on osoitettu vastaavan 30 mg:aa/m² laskimoon (i.v.) annettuna ja 60 mg/m²:n oraalisen annoksen vastaavan laskimoon annettua 25 mg/m²:n annosta.

Tähän perustuvat yhdistelmähoito-ohjeet, joiden mukaan vaihdellaan i.v.- ja oraalista antotapaa, mikä helpottaa hoitoa potilaan kannalta.

Kapseleita on saatavana eri vahvuuksina (20, 30 ja 80 mg, jotta voidaan valita sopiva yhdistelmä oikeaa annosta varten.

Seuraavassa taulukossa on esitetty tarvittava annos kutakin kehon pinta-alan neliometriä (BSA, m²) kohden.

	60 mg/m ²	80 mg/m ²
BSA (m ²)	Annos (mg)	Annos (mg)
0,95–1,04	60	80
1,05–1,14	70	90
1,15–1,24	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

Kokonaisannos ei saa koskaan olla suurempi kuin 120 mg/viikko käytettäessä annostusta 60 mg/m² eikä suurempi kuin 160 mg/viikko käytettäessä annostusta 80 mg/m², vaikka potilaan BSA olisi ≥ 2 m²

Antotapa

Vinorelbine Accord täytyy ehdottomasti ottaa suun kautta.

Vinorelbine Accord täytyy niellä kokonaisena veden kanssa eikä kapseleita saa pureskella, imeskellä eikä luottaa, sillä niiden sisältämä neste aiheuttaa ärsytystä ja voi olla haitallista joutuessaan kosketuksiin ihon, silmien tai limakalvojen kanssa.

Kapselit suositellaan otettavaksi ruoan kanssa.

Iäkkäät potilaat

Kliinisen kokemuksen perusteella vasteissa ei ole todettu mitään merkittäviä eroja iäkkäillä, mutta joidenkin potilaiden suurempaa herkkyyttä ei voida sulkea pois.

Ikä ei muuta vinorelbiinin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu, joten antamista lapsille ei suositella (ks. kohta 5.1).

Maksan vajaatoiminta

Vinorelbiiniä voidaan antaa tavallisella annostuksella, 60 mg/m²/viikko, lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (bilirubiini < 1,5 x ULN ja ALAT ja/tai ASAT 1,5–2,5 x ULN).

Kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (bilirubiini 1,5–3 x ULN, riippumatta ALAT- ja ASAT-arvoista) vinorelbiiniä ei pidä antaa annostuksella 50 mg/m²/viikko.

Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa vinorelbiinin käyttöä **ei suositella, sillä tiedot ovat riittämättömät farmakokinetiikan, tehon ja turvallisuuden määrittämiseen tässä populaatiossa** (ks. kohdat 4.4, 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Koska munuaisten kautta erittyminen on vähäistä, farmakokineettisiä perusteita vinorelbiinin annoksen pienentämiselle munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Erityisiä ohjeita on noudatettava Vinorelbine Accordin käsittelyssä (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Tiedossa oleva yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille vinka-alkaloidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Imeytymiseen merkittävästi vaikuttava sairaus
- Aikaisempi merkittävä mahalaukun tai ohutsuolen kirurginen resektio
- Neutrofiilien määrä $< 1500/\text{mm}^3$ tai nykyinen tai äskettäinen (kahden viikon sisällä) vaikea infektio
- Verihiutaleiden määrä $< 100\ 000/\text{mm}^3$
- Imetys (ks. kohta 4.6)
- Pitkäaikaista happihoitoa tarvitsevat potilaat
- Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Vinorelbiinin saa määrätä vain lääkäri, jolla on kokemusta kemoterapian käytöstä ja mahdollisuus sytotoksisten lääkkeiden seurantaan.

Jos potilas vahingossa puree tai imeskelee kapselin rikki, sen sisältämä neste aiheuttaa ärsytystä. Potilaan suu on huuhdeltava vedellä tai mieluiten tavallisella keittosuolaliuoksella.

Jos kapseli on katkennut tai rikkoutunut, sen sisältämä neste aiheuttaa ärsytystä ja saattaa siksi aiheuttaa vaurioita joutuessaan iholle, limakalvoille tai silmiin. Rikkoutuneita kapseleita ei saa niellä, vaan ne on palautettava apteekkiin, sairaalaan tai lääkärille asianmukaista hävittämistä varten. Kosketustapauksessa alue on välittömästi pestävä perusteellisesti vedellä tai mieluiten tavallisella keittosuolaliuoksella.

Jos oksentelua esiintyy muutaman tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta, lääkettä ei saa antaa uudelleen. Tukihoito (esim. metoklopramidilla tai 5HT₃-antagonisteilla, kuten ondansetronilla tai granisetronilla) saattaa vähentää oksentelun ilmenemistä (ks. kohta 4.5).

Vinorelbiinin pehmeän kapselin käyttöön liittyy enemmän pahoinvoinnin ja/tai oksentelun ilmenemistä kuin i.v.-antoon.

Ensisijaiseksi estohoidoksi suositellaan pahoinvointilääkkeitä ja kapselien antoa ruoan kanssa, sillä tämän on myös todettu vähentävän pahoinvointia ja oksentelua (ks. kohta 4.2).

Samanaikaisesti morfiinia tai opioidianalgeetteja saavat potilaat: laksatiiveja ja suolen toiminnan huolellista seurantaa suositellaan. Laksatiivien määrääminen saattaa olla asianmukaista potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt ummetusta.

Yhden Vinorelbine Accordin 20 mg:n pehmeän kapselin sisältämä alkoholimäärä vastaa alle 1 ml:aa olutta ja 1 ml:aa viiniä.

Yhden Vinorelbine Accordin 30 mg:n pehmeän kapselin sisältämä alkoholimäärä vastaa alle 1 ml:aa olutta ja 1 ml:aa viiniä.

Yhden Vinorelbine Accordin 80 mg:n pehmeän kapselin sisältämä alkoholimäärä vastaa alle 1 ml:aa olutta ja 1 ml:aa viiniä.

Tämän lääkkeen sisältämällä pienellä alkoholimäärällä ei ole havaittavissa olevaa vaikutusta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

20 mg: Tämä lääkevalmiste sisältää 8,03 mg sorbitolia (nestemäisenä sorbitolina, joka on osittain dehydratoitu) yhdessä pehmeässä kapselissa.

30 mg: Tämä lääkevalmiste sisältää 13,65 mg sorbitolia (nestemäisenä sorbitolina, joka on osittain dehydratoitu) yhdessä pehmeässä kapselissa.

80 mg: Tämä lääkevalmiste sisältää 24,09 mg sorbitolia (nestemäisenä sorbitolina, joka on osittain dehydratoitu) yhdessä pehmeässä kapselissa.

Veriarvoja on seurattava tarkasti hoidon aikana (hemoglobiiniarvon määrittäminen sekä leukosyyttien, neutrofiilien ja verihiutaleiden määritys jokaisena antopäivänä).

Annostus on määritettävä potilaan hematologisen tilan perusteella:

- Jos neutrofiilien määrä on alle $1500/\text{mm}^3$ ja/tai verihiutaleiden määrä on alle $100\ 000/\text{mm}^3$, hoitoa pitää siirtää siihen saakka, kunnes potilaan tila on normalisoitunut.
- Annoksen nostaminen 60:stä 80 mg:aan/ m^2 viikossa kolmannen antokerran jälkeen, ks. kohta 4.2.
- Jos neutrofiilimäärä on alle $500/\text{mm}^3$ tai useammin kuin kerran $500\text{--}1000/\text{mm}^3$ käytettäessä annosta 80 mg/ m^2 , valmisteiden antamista ei pidä vain siirtää vaan annosta on myös vähennettävä 60 mg:aan/ m^2 viikossa. On mahdollista nostaa annos uudelleen 60 mg:sta 80 mg:aan/ m^2 viikossa (ks. kohta 4.2).

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoito aloitettiin annoksella 80 mg/ m^2 , ilmeni erittäin vaikeita neutropeniakomplikaatioita muutamilla potilailla, mukaan lukien niillä, joilla oli huono yleiskunto. Siksi aloitusannokseksi suositellaan 60 mg/ m^2 , joka nostetaan 80 mg:aan/ m^2 , jos potilas sietää kyseistä annosta (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla on infektiota viittaavia merkkejä tai oireita, tilanne pitää tutkia välittömästi.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä lääkettä potilaille, joilla on

- aikaisemmin ollut iskeeminen sydänsairaus (ks. kohta 4.8)
- huono yleiskunto.

Vinorelbiiniä ei saa antaa samanaikaisesti sädehoidon kanssa, jos maksa kuuluu sädetettävään alueeseen.

Tämän valmisteiden käyttö on erityisesti vasta-aiheista keltakuumerokotteen kanssa, ja sen samanaikaista käyttöä muiden elävien heikennettyjen rokotteiden kanssa ei suositella (ks. kohta 4.3).

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä vinorelbiiniä samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien tai indusoiden kanssa (ks. kohta 4.5), eikä sitä suositella käytettäväksi fenytoiiniin (tai muiden sytotoksisten aineiden) tai itrakonatsolin (tai muiden vinka-alkaloidien) kanssa samanaikaisesti.

Suun kautta annettavaa vinorelbiiniä on tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla seuraavilla annostuksilla:

- 60 mg/ m^2 7 potilaalle, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiini $< 1,5 \times \text{ULN}$ ja ALAT ja/tai ASAT $1,5\text{--}2,5 \times \text{ULN}$).
- 50 mg/ m^2 6 potilaalle, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (bilirubiini $1,5\text{--}3 \times \text{ULN}$, riippumatta ALAT- ja ASAT-arvoista).

Vinorelbiinin turvallisuus ja farmakokineetiikka eivät muuttuneet näillä potilailla käytetyillä annoksilla.

Suun kautta annettavaa vinorelbiiniä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja sen vuoksi käyttöä näille potilaille **ei suositella** (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Koska erittyminen munuaisten kautta on vähäistä, ei farmakokineettisiä perusteita vinorelbiinin annoksen vähentämiseen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ole (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

Keltakuumerokote on vasta-aiheinen yleistyneen fataalin rokotetaudin riskin vuoksi (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Elävät heikennetyt rokotteet (paitsi keltakuumerokote, jonka samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen): kuten kaikkien sytotoksisten aineiden kohdalla, yleistyneen, mahdollisesti fataalin rokotetaudin riski on olemassa. Tämä riski on suurentunut potilailla, joiden immuunipuolustus on jo heikentynyt perussairauden takia. Inaktiivisen rokotteen käyttöä suositellaan, jos sellainen on saatavana (esim. poliomyeliitti) (ks. kohta 4.4).

Fenytoiini: kuten kaikkien sytotoksisten aineiden kohdalla, kouristusten pahenemisen riski on olemassa, mikä johtuu siitä, että sytostaatti vähentää fenytoiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta tai fenytoiini kiihdyttää maksametaboliaa ja heikentää tehoa.

Itrakonatsoli: vinka-alkaloidien neurotoksisuuden lisääntyminen vähentyneen maksametabolian vuoksi.

Samanaikaisessa käytössä huomioitava:

Sisplatiini: farmakokineettistä yhteisvaikutusta ei ole, kun vinorelbiini yhdistetään sisplatiiniin useiden hoitosyklien ajan. Granulosytopenian esiintyvyys käytettäessä vinorelbiiniä yhdessä sisplatiinin kanssa on kuitenkin yleisempää kuin käytettäessä vinorelbiiniä yksin.

Mitomysiini C: keuhkoputkien supistumisen ja hengenahdistuksen riski lisääntyy, ja harvoissa tapauksissa on havaittu interstitiaalista keuhkokuumetta.

Siklosporiini, takrolimuusi: voimistunut immunosuppressio, johon liittyy lymfoproliferaation riski.

Koska vinka-alkaloidien tiedetään olevan P-glykoproteiinin substraatteja ja koska erityisiä tutkimuksia ei ole tehty, on noudatettava varovaisuutta, kun vinorelbiiniä annetaan samanaikaisesti kyseiseen kalvotransportteriin voimakkaasti vaikuttavien aineiden kanssa.

Vinorelbiinin ja muiden tunnetusti luuydintoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö todennäköisesti pahentaa myelosuppressiosta johtuvia haittavaikutuksia.

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu käytettäessä vinorelbiiniä yhdistelmänä monen muun kemoterapia-aineeseen (paklitakseli, dosetakseli, kapesitabiini, oraalinen syklofosfamidi) kanssa.

Koska CYP 3A4 vastaa pääasiassa vinorelbiinin metaboliasta, yhdistelmäkäyttö tätä isoentsyymiä voimakkaasti estävien lääkeaineiden (esim. atsoli-sienilääkkeiden, kuten ketokonatsolin ja itrakonatsolin) kanssa voi lisätä vinorelbiinin pitoisuuksia veressä, ja yhdistelmäkäyttö tätä isoentsyymiä voimakkaasti indusoivien lääkeaineiden (esim. rifampisiini, fenytoiini) kanssa voi pienentää vinorelbiinin pitoisuuksia veressä.

Pahoinvointilääkkeet, kuten 5-HT₃-antagonistit (esim. ondansetroni, granisetroni) eivät muuta vinorelbiinin pehmeiden kapselien farmakokinetiikkaa (ks. kohta 4.4).

Asteen 3/4 neutropeniariskin suurenemisesta on viitteitä yhden kliinisen vaiheen I tutkimuksen perusteella, jossa käytettiin laskimoon annettavaa vinorelbiiniä ja lapatinibia. Kyseisessä tutkimuksessa laskimoon annettavan vinorelbiinin suositusannos 3 viikon välein annettavan hoidon päivänä 1 ja päivänä 8 oli 22,5 mg/m² ja lapatinibin vuorokausiannos oli 1 000 mg. Tämän tyyppisen yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Antikoagulanttihoito: kuten kaikkien sytotoksisten aineiden kanssa, INR:n (International Normalised Ratio) yleisyyden seuranta on tehostettava mahdollisen yhteisvaikutuksen vuoksi oraalisten antikoagulanttien kanssa ja syöpäpotilaiden lisääntyneen hyytymisen vaihtelun vuoksi.

Ruoka ei vaikuta vinorelbiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vinorelbiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu alkiotoksisuutta ja teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Eläinkokeiden tulosten ja lääkeaineen farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella lääkeaineen käyttöön saattaa liittyä alkio- ja sikiöpämuodostumien riski.

Siksi vinorelbiiniä ei saa käyttää raskauden aikana, elleivät hoidon odotettavissa olevat hyödyt ole mahdollisia haittoja selvästi suuremmat. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hänelle on kerrottava vielä syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä ja potilaan tilaa on seurattava huolellisesti. Perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuutta on harkittava.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö vinorelbiini ihmisen rintamaitoon.

Eläintutkimuksissa ei ole selvitetty vinorelbiinin erittymistä maitoon. Imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois, minkä takia imetys täytyy lopettaa ennen vinorelbiinihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Vinorelbiinihoitoa saavien miesten ei pidä siittää lasta hoidon aikana eikä vähintään kolmeen kuukauteen hoidon päätyttyä. Ennen hoitoa on selvitettävä siemennesteen varastoimisen mahdollisuus, koska vinorelbiinihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty, mutta farmakodynaamisen profiilin perusteella vinorelbiini ei vaikuta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Vinorelbiinihoitoa saavien potilaiden kohdalla on kuitenkin noudatettava varovaisuutta tiettyjen lääkkeen haittavaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten raportoitu kokonaisesiintymistiheys määritettiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 316 potilasta (132 ei-pienisoluisista keuhkosityöpää ja 184 rintasyöpää sairastavaa potilasta). Potilaat saivat vinorelbiiniä hoitosuosituksen mukaan (kolme ensimmäistä antokertaa 60 mg/m²/viikko ja sen jälkeen 80 mg/m²/viikko).

Haittavaikutukset on esitetty alla elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan.

Lisäksi markkinoilletulon jälkeisistä kokemuksista kootut uudet haittavaikutukset on lisätty MedDRA-luokituksen mukaisesti esiintymistiheytenä ”tuntematon”.

Haittavaikutukset kuvattiin NCI:n yleisten toksisuuskriteerien mukaisesti.

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, <1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000, <1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000, <1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$
Tuntematon	Markkinoille tulon jälkeiset ilmoitukset

Vinorelbiniin pehmeiden kapseleiden käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset:

Markkinoilletuloa edeltäneet kokemukset:

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat luuydinlama, johon liittyy neutropenia, anemia ja trombosytopenia, sekä mahasuolikanavan toksisuus, johon liittyy pahoinvointia, oksentelua, ripulia, suutulehdusta ja ummetusta. Myös väsymystä ja kuumetta ilmoitettiin hyvin usein.

Markkinoilletulon jälkeiset kokemukset:

Vinorelbiniin pehmeitä kapseleita käytetään yksinään tai yhdessä muiden kemoterapia-aineiden, kuten sisplatiinin ja kapesitabiinin kanssa.

Markkinoilletulon jälkeisten kokemusten perusteella yleisimpiä elinryhmien haittoja ovat: ”Veren ja imukudoksen haitat”, ”Ruoansulatuselimistön haitat” ja ”Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat”. Nämä tiedot ovat yhdenmukaisia ennen markkinoilletuloa saatujen kokemusten kanssa.

Infektiot

Hyvin yleinen:	Bakteeri-, virus- tai sieni-infektiot ilman neutropeniaa eri elimissä G1–4: 12,7 %; G3–4: 4,4 %
Yleinen:	Bakteeri-, virus- tai sieni-infektiot, jotka ovat seurausta luuydindepressiosta ja/tai immuunijärjestelmän heikentymisestä (neutropeeniset infektiot), ovat yleensä asianmukaisella hoidolla palautuvia. Neutropeeninen infektio G3–4: 3,5 %.
Tuntematon:	Neutropeeninen sepsis Komplisoitunut ja joissakin tapauksissa kuolemaan johtava sepsis Vaikea sepsis, johon joskus liittyy muu elinvaurio Septikemia

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen:	Luuydinsuppressio, joka useimmiten johtaa neutropeniaan G1–4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G 4: 25,9 %, on palautuva ja annosta rajoittava toksisuus. Leukopenia G1–4: 70,6 %; G3: 24,7 %; G4: 6 % Anemia G1–4: 67,4 %; G3–4: 3,8 % Trombosytopenia G1–2: 10,8 %
Yleinen:	G4 neutropenia, johon liittyy yli 38 °C:n kuume, ml. kuumeinen neutropenia: 2,8 %
Tuntematon:	Trombosytopenia G3–4 Pansytopenia

Umpieritys

Tuntematon:	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
-------------	---

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

Hyvin yleinen: Anoreksia G1–2: 34,5 %; G3–4: 4,1 %
Tuntematon: Vaikea hyponatremia

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: Unettomuus: G1–2: 2,8 %

Hermosto

Hyvin yleinen: Neurosensoriset häiriöt G1–2: 11,1 % rajoittuivat yleensä jännerefleksiä puuttumiseen ja olivat harvoin vaikeita.

Yleinen: Neuromotoriset häiriöt G1–4: 9,2 %; G3–4: 1,3 %
Päänsärky: G1–4: 4,1 %, G3–4: 0,6 %
Heitehuimaus: G1–4: 6 %; G3–4: 0,6 %
Makuaistin häiriöt: G1–2: 3,8 %

Melko harvinainen: Ataksia G3: 0,3 %
Tuntematon: Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

Silmät

Yleinen: Näön heikentyminen G1–2: 1,3 %

Sydän

Melko harvinainen: Sydämen vajaatoiminta ja rytmihäiriöt
Tuntematon: Sydäninfarkti potilailla, joilla on jo ennestään sydänsairauksia tai niihin liittyviä riskitekijöitä

Verisuonisto

Yleinen: Verenpainetauti G1–4: 2,5 %; G3–4: 0,3 %
Hypotensio G1–4: 2,2 %; G3–4: 0,6 %

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: Hengenahdistus G1–4: 2,8 %; G3–4: 0,3 %
Yskä: G1–2: 2,8 %

Tuntematon: Keuhkoembolia

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Pahoinvointi G1–4: 74,7 %; G3–4: 7,3 %
Oksentelu G1–4: 54,7 %; G3–4: 6,3 %; tukihoido, kuten 5HT₃-antagonistit (ondansetroni), saattaa vähentää pahoinvointia ja oksentelua (ks. kohta 4.4).
Ripuli G1–4: 49,7 %; G3–4: 5,7 %
Suutulehdus G1–4: 10,4 %; G3–4: 0,9 %
Vatsakipu: G1–4: 14,2 %
Ummetus G1–4: 19 %; G3–4: 0,9 %. Ulostuslääkkeiden määrääminen saattaa olla asianmukaista potilaille, joilla on aikaisemmin ollut ummetusta ja/tai jotka saavat samanaikaista hoitoa opioidianalgeeteilla (ks. kohta 4.4).
Mahavaivat: G1–4: 11,7 %

Yleinen: Ruokatorven tulehdus G1–3: 3,8 %; G3: 0,3 %
Nielemisvaikeus: G1–2: 2,3 %

Melko harvinainen: Paralyyttinen ileus G3–4: 0,9 % (poikkeuksellisissa tapauksissa kuolemaan johtava), mutta hoitoa voidaan jatkaa, kun suoliston toiminta on palautunut normaaliin.

Tuntematon: Mahasuolikanavan verenvuoto

Maksa ja sappi

Yleinen: Maksan häiriöt: G1–2: 1,3 %
Tuntematon: Maksan toimintakoearvojen ohimenevä nousu G1–2

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleinen: Alopesiaa saattaa esiintyä, joka on yleensä lievää G1–2: 29,4 %.

Yleinen: Ihoreaktiot G1–2: 5,7 %

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: Nivelkipu, ml. leukaluun kipu, lihaskipu: G1–4: 7 %, G3–4: 0,3 %

Munuaiset ja virtsatiet

Yleinen: Kipu virtsatessa G1–2: 1,6 %

Muut sukuelinten ja virtsateiden sairaudet G1–2: 1,9 %

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Uupumus/huonovointisuus G1–4: 36,7 %; G3–4: 8,5 %; kuume G1–4: 13,0 %, G3–4: 12,1 %

Yleinen: Kipu, myös tuumorialueella G1–4: 3,8 %, G3–4: 0,6 %

Vilunväreet: G1–2: 3,8 %

Tutkimukset

Hyvin yleinen: Painonlasku G1–4: 25 %, G3–4: 0,3 %

Yleinen: Painonnousu G1–2: 1,3 %

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu, kun vinorelbiiniä on annettu laskimoon: systeemiset allergiset reaktiot, vaikeat parestesiat, alaraajojen heikkous, sydämen rytmihäiriöt, punastuminen, raajojen kylmyys, pyörtyminen, angina pectoris, bronkospasmi, interstitiaalinen keuhkosairaus, pankreatiitti, palmoplantaarinen erythrodysestesiaoireyhtymä, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostus saattaa aiheuttaa luuytimen hypoplasiaa, johon joskus liittyy infektio, kuumetta ja paralyyttinen ileus ja maksan toiminnan häiriöitä.

Hoito

Lääkärin tarpeelliseksi katsomaa yleistä tukihoitoa pitää antaa verensiirron, kasvutekijähoidon ja laajakirjoisen antibioottihoiton ohella. Maksan toiminnan tarkkaa seurantaa suositellaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, vinka-alkaloidit ja analogit, ATC-koodi: L01C A04

Vaikutusmekanismi

Vinorelbiini on vinka-alkaloidien ryhmään kuuluva syöpälääke, mutta poiketen muista vinka-alkaloideista vinorelbiinin katarantiiniosaa on rakenteellisesti muutettu. Molekyyliatasolla vinorelbiini vaikuttaa tubuliinin dynaamiseen tasapainoon solujen mikrotubuluksissa. Se estää tubuliinin polymerisaatiota ja sitoutuu ensisijaisesti mitoottisiin mikrotubuluksiin ja vaikuttaa aksonimikrotubuluksiin vain suurina pitoisuuksina. Vinorelbiinin tubuliinia spiralisoiwa vaikutus on vähäisempi kuin vinkristiinillä.

Vinorelbiini estää mitoosin G2-M-vaiheessa ja aiheuttaa solukuoleman interfaasivaiheessa tai sitä seuraavassa mitoosissa.

Pediatriset potilaat

Vinorelbiinin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole täysin osoitettu. Laskimoon annetulla vinorelbiinilla ei havaittu mitään merkityksellistä kliinistä tehoa kahdessa faasi II:n tutkimuksessa 33 ja 46 lapsipotilaalla, joilla oli uusiutunut kiinteä tuumori, mm. rbdomyosarkooma, muu pehmytkudossarkooma, Ewingin sarkooma, liposarkooma, synoviaalinen sarkooma, fibrosarkooma, keskushermoston syöpä, osteosarkooma tai neuroblastooma. Käytetyt annokset olivat 30–33,75 mg/m², jotka annettiin 1. ja 8. päivänä joka kolmas viikko tai kerran viikossa kuuden viikon ajan joka kahdeksas viikko. Toksisuus oli samanlainen kuin aikuisilla (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokineetiikka

Vinorelbiinin farmakokineettiset muuttujat on arvioitu verestä.

Imeytyminen

Suun kautta annon jälkeen vinorelbiini imeytyy nopeasti ja T_{max} saavutetaan 1,5–3 tunnissa ja huippupitoisuus veressä (C_{max}) on noin 130 ng/ml annoksen 80 mg/m² jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 40 % eikä samanaikainen ruokailu vaikuta vinorelbiinialtistukseen.

Suun kautta käytettynä vinorelbiinin annoksilla 60 ja 80 mg/m² saadaan samansuuruiset pitoisuudet veressä kuin i.v.-annoksilla 25 ja 30 mg/m².

Vinorelbiinialtistus veressä suurenee suhteessa annokseen aina annokseen 100 mg/m² saakka. Yksilöiden välinen vaihtelu altistuksessa on samanlainen laskimoon annon ja suun kautta annon jälkeen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus (Vd) vakaassa tilassa on suuri, keskimäärin 21,2 l/kg (vaihteluväli: 7,5–39,7 l/kg), mikä viittaa laajaan jakautumiseen kudoksissa.

Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (13,5 %). Vinorelbiini sitoutuu vahvasti verisoluihin, erityisesti verihytaleisiin (78 %).

Vinorelbiini kertyy merkittävästi keuhkoihin; keuhkobiopsiat osoittivat jopa yli 300 kertaa suuremman pitoisuuden seerumiin nähden. Vinorelbiini ei kulkeudu keskushermostoon.

Biotransformaatio

Sytokromi P450 -järjestelmän isoentsyymi CYP 3A4 tuottaa kaikki vinorelbiinin metaboliitit, paitsi 4-O-deasetyyli-vinorelbiinin, joka todennäköisesti muodostuu karboksyyliesteriänsä avulla. 4-O-deasetyyli-vinorelbiini on ainoa aktiivinen metaboliitti ja tärkein veressä näkyvä metaboliitti. Sulfaatti- tai glukuronidikonjugaatteja ei ole havaittu.

Eliminaatio

Vinorelbiinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 40 tuntia. Veren puhdistuma on suuri, lähes maksan verenvirtauksen verran, 0,72 l/h/kg (vaihteluväli: 0,32–1,26 l/h/kg).

Erittyminen munuaisten kautta on vähäistä (< 5 % annetusta annoksesta) ja erittyminen tapahtuu lähinnä muuttumattomana vinorelbiinina. Sappeen erittyminen on sekä muuttumattoman vinorelbiinin, joka on tärkein erittyvä yhdiste, että sen metaboliittien pääasiallinen eliminaatioreitti.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta:

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta vinorelbiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Annoksen pienentämistä munuaisten vajaatoiminnassa ei tarvita, koska eliminaatio munuaisten kautta on vähäistä.

Suun kautta annetun vinorelbiinin farmakokinetiikka ei muuttunut lievässä maksan toimintahäiriössä (bilirubiini < 1,5 x ULN ja ASAT ja/tai ALAT 1,5–2,5 x ULN) annoksella 60 mg/m² eikä kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (bilirubiini 1,5 ja 3 x ULN, riippumatta ASAT- ja ALAT-arvoista) annoksella 50 mg/m².

Vinorelbiinin turvallisuus ja farmakokinetiikka eivät muuttuneet näillä potilailla käytetyillä koeannoksilla.

Potilaista, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö, ei ole tietoa, mistä syystä vinorelbiinin käyttö näillä potilailla ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.2, 4.4).

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla (≥ 70 vuotta) tehty tutkimus osoitti, että iällä ei ole vaikutusta vinorelbiinin farmakokinetiikkaan. Koska iäkkäät potilaat ovat hauraita, on kuitenkin noudatettava varovaisuutta vinorelbiinin pehmeiden kapselien annosta suurennettaessa (ks. kohta 4.2).

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan välinen suhde

Veripitoisuuksien ja leukosyyttien tai PMN-solujen vähenemisen välillä on osoitettu olevan selvä suhde.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Vinorelbiini sai aikaan koromosomivaurioita, mutta se ei aiheuttanut mutaatioita Ames-testissä. Vinorelbiinin yhteisvaikutus sukkularihmaston kanssa mitotoisin aikana voi aiheuttaa kromosomien virheellisen jakautumisen. Eläinkokeissa vinorelbiini aiheutti laskimoon annon jälkeen aneuploidiaa ja polyploidiaa. Tämän vuoksi pidetään myös todennäköisenä, että vinorelbiinilla voi olla mutageenisia vaikutuksia ihmiselle (aneuploidiavaikutus).

Tulokset karsinogeenisista tutkimuksista, joissa toksisten vaikutusten välttämiseksi vinorelbiiniä annettiin laskimoon kerran kahden viikon välein, olivat negatiivisia.

Lisääntymistoksisuus

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa vinorelbiini oli sekä alkio- ja sikiötoksinen että teratogeeninen. Annos, jolla ei havaittu haittavaikutuksia rotalla oli 0,26 mg/kg joka 3. päivä. Rotalla tehdyssä peri-/postnataalitutkimuksessa laskimoon annostelussa annoksilla 1,0 mg/kg joka 3. päivä havaittiin jälkeläisillä hidastunutta painon nousua aina 7. elinviikkoon saakka.

Farmakologinen turvallisuus

Tutkimuksessa suurimman siedetyn vinorelbiiniannoksen, 0,75 mg/kg, ei havaittu aiheuttavan koirille hemodynaamisia vaikutuksia; vain joitakin vähäisiä, ei merkittäviä repolarisaatiohäiriöitä havaittiin kuten muillakin tutkituilla vinka-alkaloideilla.

Sydän- ja verisuonijärjestelmään kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu apinoilla tehdyssä 39 viikkoakestäneessä tutkimuksessa, jossa vinorelbiiniä annettiin 2 mg/kg toistuvasti.

Akuutti toksisuus eläimille

Eläinkokeissa yliannoksen oireina esiintyi karvanlähtöä, poikkeavaa käyttäytymistä (uupumusta,

uneliaisuutta), keuhkokudoksen leesioita, painonlaskua ja vaikeusasteeltaan vaihtelevaa luuydinsuppressiota.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältämä liuos:

Makrogoli
Glyseroli
Vedetön etanoli
Puhdistettu vesi

Kapselin kuori:

Liivate
Glyseroli
Osittain dehydratoitu nestemäinen sorbitoli (E420)
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172) (vain 20 mg ja 80 mg)
Punainen rautaoksidi (E172) (vain 30 mg)

Painomuste

Sellakka (E904)
Musta rautaoksidi (E172)
Ammoniumhydroksidi (E527)
Propyleeniglykoli (E1520)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpipainopakkaus (PVC/PVDC/alumiini), joka sisältää 1, 2, 3 tai 4 pehmeää kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV, Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20 mg: 39269

30 mg: 39270

80 mg: 39271

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.03.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.05.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vinorelbine Accord 20 mg mjuk kapsel

Vinorelbine Accord 30 mg mjuk kapsel

Vinorelbine Accord 80 mg mjuk kapsel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

20 mg: Varje mjuk kapsel innehåller vinorelbintartrat motsvarande 20 mg vinorelbin.

30 mg: Varje mjuk kapsel innehåller vinorelbintartrat motsvarande 30 mg vinorelbin.

80 mg: Varje mjuk kapsel innehåller vinorelbintartrat motsvarande 80 mg vinorelbin.

Hjälpämnen med känd effekt

20 mg: Varje mjuk kapsel innehåller 8,03 mg sorbitol (som flytande sorbitol, partiellt dehydratiserad) och 2,89 mg etanol.

30 mg: Varje mjuk kapsel innehåller 13,65 mg sorbitol (som flytande sorbitol, partiellt dehydratiserad) och 4,35 mg etanol.

80 mg: Varje mjuk kapsel innehåller 24,09 mg sorbitol (som flytande sorbitol, partiellt dehydratiserad) och 11,56 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel

20 mg

Ljusbrun, ogenomskinlig, oval (9,3 mm x 6,7 mm), mjuk och slät gelatinkapsel, med tryck "JJ1" i svart bläck, innehållande en klar, färglös vätska.

30 mg

Rosa, ogenomskinlig, avlång (15 mm x 6,2 mm), mjuk och slät gelatinkapsel, med tryck "JJ2" i svart bläck, innehållande en klar, färglös vätska.

80 mg

Blekt gul, ogenomskinlig, avlång (20,5 mm x 8 mm), mjuk och slät gelatinkapsel, med tryck "JJ3" i svart bläck, innehållande en klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vinorelbine Accord är avsett för vuxna patienter för behandling av:

- avancerad icke-småcellig lungcancer som monoterapi eller i kombination med annan kemoterapi
- som adjuvant behandling av icke-småcellig lungcancer i kombination med platinabaserad kemoterapi
- avancerad bröstcancer som monoterapi eller i kombination med andra läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Användning av mjuka kapslar bör övervägas när intravenös administration av vinorelbin inte är möjlig (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna patienter

Rekommenderad doseringsregim vid monoterapi:

Första tre doserna

60 mg/m² kroppsytta, 1 gång per vecka

Därefter följande doser

Efter den tredje dosen rekommenderas en ökning av vinorelbindosen till 80 mg/m² en gång per vecka, utom för patienter vars neutrofilantal under de tre första doserna med 60 mg/m² fallit under 500/mm³ vid ett tillfälle, eller vid mer än ett tillfälle fallit till mellan 500 och 1000/mm³.

Neutrofilantal under de första tre doserna med 60 mg/m ² /vecka	Neutrofilantal > 1000	Neutrofilantal ≥ 500 och < 1 000 (1 tillfälle)	Neutrofilantal ≥ 500 och < 1 000 (2 tillfällen)	Neutrofilantal < 500
Rekommenderad dos från och med den 4:e dosen	80	80	60	60

Dosjustering

Om neutrofilantalet sjunker under 500/mm³ eller mer än en gång mellan 500 och 1 000/mm³ skall all planerad behandling på dosnivån 80 mg/m² uppskjutas tills en återhämtning skett, och dosen reduceras från 80 till 60 mg/m² per vecka vid de följande 3 doserna.

Neutrofilantal efter den 4:e dosen med 80 mg/m ² /vecka	Neutrofilantal > 1000	Neutrofilantal ≥500 och < 1 000 (1 tillfälle)	Neutrofilantal ≥ 500 och < 1 000 (2 tillfällen)	Neutrofilantal < 500
Rekommenderad startdos för nästa administreringstillfälle	80		60	

Det är möjligt att åter öka dosen från 60 till 80 mg/m² per vecka om neutrofilantalet inte fallit under 500/mm³ eller till mellan 500 och 1 000/mm³ vid mer än ett tillfälle under de 3 administreringarna på dosnivån 60 mg/m², enligt samma regler som tidigare definierats för de första 3 doserna.

För kombinationsterapi bör doseringen anpassas efter behandlingsprotokollet

Kliniska studier har visat att en oral dos på 80 mg/m² motsvarar en intravenös dos på 30 mg/m² och 60 mg/m² oralt motsvarar 25 mg/m² intravenöst.

Detta utgör grunden för kombinationsbehandling med alternerande intravenös och oral dosering, vilket ökar patientens välbefinnande.

Kapslarna finns i olika styrkor (20, 30, 80 mg) för att möjliggöra korrekt dosering.

Följande tabell anger lämplig dos utifrån patientens kroppsytta (BSA (body surface area)).

	60 mg/m ²	80 mg/m ²
BSA (m ²)	Dos (mg)	Dos (mg)
0,95 till 1,04	60	80
1,05 till 1,14	70	90
1,15 till 1,24	70	100
1,25 till 1,34	80	100
1,35 till 1,44	80	110

1,45 till 1,54	90	120
1,55 till 1,64	100	130
1,65 till 1,74	100	140
1,75 till 1,84	110	140
1,85 till 1,94	110	150
≥1,95	120	160

Även för patienter med en kroppsytta (BSA) ≥ 2 m² bör den totala dosen aldrig överskrida 120 mg/vecka vid 60 mg/m² och 160 mg/vecka vid 80 mg/m².

Administreringssätt

Vinorelbine Accord får enbart ges peroralt.

Vinorelbine Accord mjuka kapslar ska sväljas hela med vatten utan att tuggas, sugas på eller lösas upp, eftersom vätskan inuti är irriterande och kan vara skadlig vid kontakt med hud, ögon eller slemhinnor.

Det rekommenderas att kapslarna intas med måltid.

Äldre patienter

Klinisk erfarenhet har inte visat någon signifikant skillnad hos äldre patienter vad gäller response rate, även om större känslighet hos vissa av dessa patienter inte kan uteslutas. Ålder påverkar inte vinorelbins farmakokinetik (se avsnitt 5.2)

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn har inte fastställts och administrering till barn rekommenderas därför inte (se avsnitt 5.1).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Vinorelbin i standarddos 60 mg/m²/vecka kan ges till patienter med lindrig leverfunktionsnedsättning (bilirubin <1,5 x ULN och ALT och/eller AST mellan 1,5 och 2,5 x ULN).

Till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (bilirubin mellan 1,5 och 3 x ULN, oavsett ALAT- och ASAT-nivå) ska vinorelbin ges med en dos på 50 mg/m² /vecka.

Administrering av vinorelbin till patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning **rekommenderas inte eftersom det inte finns tillräckligt med data från denna population för att farmakokinetik, effekt och säkerhet ska kunna fastställas** (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Då den renala utsöndringen är låg föreligger inga farmakokinetiska skäl för dosreducering av vinorelbin till patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Anvisningar om hantering av Vinorelbine Accord finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Sjukdom som signifikant inverkar på absorptionen.
- Tidigare väsentligt kirurgiskt avlägsnande av magsäck eller tunntarm.
- Neutrofilantal under 1 500/mm³ eller allvarlig pågående eller nyligen genomgången infektion (inom 2 veckor).
- Trombocyttal <100 000/mm³
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Patienter som kräver långtidsbehandling med syrgas.
- I kombination med vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

Vinorelbin ska förskrivas av en läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling och utrustning för att övervaka cytotoxiska läkemedel.

Vätskan i kapseln är irriterande. Om patienten av misstag tuggat eller sugit på kapseln ska munnen sköljas, helst med fysiologisk koksaltlösning eller alternativt med vatten.

Om en kapsel delas eller skadas, är innehållet irriterande och kan orsaka skada vid kontakt med hud, slemhinnor och ögon. Skadade kapslar skall ej användas utan återlämnas till apoteket, sjukhus eller läkare för att förstöras enligt gällande anvisningar. Om kontakt med innehållet ändå sker ska området omedelbart sköljas noggrant med vatten eller ännu hellre, med fysiologisk koksaltlösning.

Vid fall av kräkning inom några timmar efter intag av läkemedlet ska upprepad administrering ej ske. Understödjande behandling (såsom metoklopramid eller 5HT₃-antagonister t ex ondansetron eller granisetron) kan minska risken för kräkningar (se avsnitt 4.5).

Vinorelbin mjuka kapslar associeras med en högre incidens av illamående och kräkningar än infusionsvätskan. Profylaktisk behandling med antiemetika och administrering av kapslarna tillsammans med lite mat rekommenderas då det har visats minska incidensen av illamående och kräkningar (se avsnitt 4.2).

För patienter som samtidigt får morfin eller opioidanalgetika rekommenderas laxermedel och noggrann övervakning av tarmmobiliteten. Förskrivning av laxermedel kan vara lämpligt för patienter med tidigare historik av förstoppning.

20 mg: Mängden alkohol i en kapsel motsvarar mindre än 1 ml öl och 1 ml vin.

30 mg: Mängden alkohol i en kapsel motsvarar mindre än 1 ml öl och 1 ml vin.

80 mg: Mängden alkohol i en kapsel motsvarar mindre än 1 ml öl och 1 ml vin.

Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, dvs är näst intill ”natriumfritt”.

20 mg: Detta läkemedel innehåller 8,03 mg sorbitol (som flytande sorbitol, partiellt dehydratiserad) för varje mjuk kapsel.

30 mg: Detta läkemedel innehåller 13,65 mg sorbitol (som flytande sorbitol, partiellt dehydratiserad) för varje mjuk kapsel.

80 mg: Detta läkemedel innehåller 24,09 mg sorbitol (som flytande sorbitol, partiellt dehydratiserad) för varje mjuk kapsel.

Behandlingen skall utföras under noggrann hematologisk kontroll (bestämning av hemoglobinnivå, leukocyt-, neutrofil- och trombocytantal vid varje nytt administreringstillfälle).

Doseringen ska fastställas genom hematologiskt status.

- Om neutrofilantalet är under $1\,500/\text{mm}^3$ och/eller trombocytantalet är under $100\,000/\text{mm}^3$, ska behandlingen uppskjutas tills en återhämtning skett.
- Vid dosökning från 60 till 80 mg/m² per vecka efter den tredje administreringen, se avsnitt 4.2.
- Om neutrofilantalet är under $500/\text{mm}^3$, eller vid mer än ett tillfälle mellan 500 och $1\,000/\text{mm}^3$ vid administrering av dosen 80 mg/m² skall administreringen inte bara skjutas upp utan också reduceras till 60 mg/m²/vecka. Det är möjligt att öka dosen igen från 60 till 80 mg/m²/vecka (se avsnitt 4.2).

Då man i kliniska prövningar inlett behandlingen på dosnivån 80 mg/m² utvecklade några få patienter uttalade neutropena komplikationer vilket inkluderade patienter med dåligt allmäntillstånd. Därför

rekommenderas att behandlingen inleds med 60 mg/m² för att ökas till 80 mg/m² om dosen tolereras (se avsnitt 4.2).

Om patienten uppvisar tecken eller symptom på infektion ska en omedelbar utredning göras.

Särskilda försiktighetsåtgärder

Särskild försiktighet skall iaktas vid förskrivning till patienter:

- som haft ischemisk hjärtsjukdom (se avsnitt 4.8)
- med dåligt allmäntillstånd

Vinorelbin skall ej ges samtidigt som strålbehandling om strålområdet omfattar levern.

Detta läkemedel är särskilt kontraindicerat i kombination med vaccin mot gula febern och samtidig behandling med andra levande, försvagade vacciner rekommenderas ej (se avsnitt 4.3).

Försiktighet skall iaktas när vinorelbin kombineras med starka hämmare eller inducerare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5) och kombination av vinorelbin med fenytoin (i likhet med alla cytostatika) och itrakonazol (i likhet med alla vinkaalkaloider) rekommenderas inte.

Oralt vinorelbin har studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion vid följande dosering:

- 60 mg/m² till 7 patienter med lindrig leverfunktionsnedsättning (bilirubin <1,5 x ULN och ALT och/eller AST mellan 1,5 och 2,5 x ULN)
- 50 mg/m² till 6 patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (bilirubin mellan 1,5 och 3 x ULN, oavsett ALAT- och ASAT-nivå)

Vinorelbins säkerhet och farmakokinetik förändrades inte hos dessa patienter vid de undersökta doseringarna.

Oralt vinorelbin har inte studerats hos patienter med allvarlig leversjukdom. Användning till dessa patienter **rekommenderas därför inte** (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Eftersom den renala utsöndringen är låg finns det ingen farmakokinetisk grund för att reducera dosen av vinorelbin till patienter med försämrad njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2)

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning är kontraindicerad:

Vaccin mot gula febern är kontraindicerat på grund av risk för potentiellt dödlig generaliserad vaccinsjukdom (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning rekommenderas ej:

Levande försvagade vacciner (vaccin mot gula febern, se ”Samtidig användning är kontraindicerad”): I likhet med alla cytostatika finns risk för generaliserad vaccinsjukdom som kan vara fatal. Risken är förhöjd hos immunosuppressiva patienter genom deras underliggande sjukdom. Användning av inaktiverade vacciner rekommenderas om möjligt (t ex poliomyelitis), se avsnitt 4.4.

Fenytoin: I likhet med alla cytostatika finns risk för förvärrande av kramper till följd av minskad gastrointestinal absorption av fenytoin eller förlust av cytotostatikumets effekt på grund av den ökade levermetabolism genom fenytoin.

Itrakonazol: I likhet med alla vinkaalkaloider, ses en ökad neurotoxicitet av dessa till följd av den minskade levermetabolismen av vinkaalkaloider.

Samtidig användning kan övervägas:

Cisplatin: Inga betydande farmakokinetiska interaktioner har observerats när vinorelbin kombinerats med cisplatin under flera behandlingscykler. Förekomsten av granulocytopeni var dock högre vid

behandling med vinorelbin i kombination med cisplatin än vid behandling med enbart vinorelbin.

Mitomycin C: Risken för bronkospasm och dyspné är förhöjd, och i sällsynta fall har interstitiell pneumoni observerats.

Cyklosporin, takrolimus: kraftig immunsuppression med risk för lymfproliferation.

Vinkaalkaloider är kända substrat för P-glykoprotein. Den kliniska relevansen är okänd, men försiktighet bör iaktas när vinorelbin kombineras med hämmare eller inducerare av denna membrantransportör.

Vid kombination av vinorelbin med andra läkemedel med känd benmärgstoxicitet är det troligt att de myelosuppressiva biverkningarna förvärras.

Inga kliniskt signifikanta interaktioner har observerats när vinorelbin kombinerats med ett flertal andra cytostatika (paklitaxel, docetaxel, capecitabin, oralt cyklofosfamid).

Då vinorelbin metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4, kan en kombination med starka hämmare av detta isoenzym (t ex azolantimykotika såsom ketokonazol och itraconazol) öka koncentrationen av vinorelbin i blod, och en kombination med starka inducerare av detta isoenzym (t ex rifampicin, fenytoin) kan minska koncentrationen av vinorelbin i blod.

Antiemetiska läkemedel som 5HT₃-antagonister (t ex ondansetron, granisetron) påverkar inte farmakokinetiken för vinorelbin mjuka kapslar (se avsnitt 4.4)

Tecken på en ökad incidens av neutropeni grad 3/4 sågs när intravenöst vinorelbin och lapatinib kombinerades i en klinisk fas I-studie. I denna studie var den rekommenderade dosen av intravenöst vinorelbin 22,5 mg/m² på dag 1 och dag 8, i ett 3-veckors schema, och i kombination med en daglig dos av 1 000 mg lapatinib. Denna typ av kombination ska ges med försiktighet.

Behandling med antikoagulantia

Som för alla cytostatika krävs en mer frekvent monitorering av INR (International Normalised Ratio) på grund av en potentiell interaktion med orala antikoagulantia och en ökad variabilitet i koagulationsbenägenhet hos patienter med cancer.

Samtidigt intag av föda påverkar inte farmakokinetiken för vinorelbin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräcklig mängd data från användning av vinorelbin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat embryotoxicitet och teratogenicitet (se avsnitt 5.3). På grundval av resultaten från djurstudier och läkemedlets farmakologiska verkan finns det en potentiell risk för embryo- och fosterskador.

Vinorelbin ska därför inte användas under graviditet, såvida inte de individuellt förväntade fördelarna klart överväger de potentiella riskerna. Om en kvinna blir gravid under behandlingen ska hon informeras om riskerna för det ofödda barnet och följas noga. Möjligheten till genetisk rådgivning ska övervägas.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till 3 månader efter behandlingen.

Amning

Uppgift saknas om vinorelbin passerar över i modersmjölk. Utsöndring av vinorelbin i modersmjölk

har inte studerats i djurstudier. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas och amning måste avslutas innan behandling med vinorelbin påbörjas (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Män som behandlas med vinorelbin avråds från att skaffa barn under behandlingen, och upp till 3 månader efter avslutad behandling. Rådgivning angående nedfrysning av spermier ska sökas innan behandlingen inleds på grund av risken för irreversibel infertilitet orsakad av vinorelbinbehandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts men baserat på den farmakodynamiska profilen så påverkar vinorelbin inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet skall dock iaktas med anledning av vissa biverkningar för läkemedlet: se avsnitt 4.8.

4.8 Biverkningar

Uppgifter om den totala förekomsten av biverkningar har erhållits från kliniska studier på 316 patienter (132 patienter med icke småcellig lungcancer samt 184 patienter med bröstcancer) vilka fått rekommenderad dosering av vinorelbin (först tre administreringar med 60 mg/m²/vecka, därefter 80 mg/m²/vecka).

Inrapporterade biverkningar omnämns nedan per organsystem och frekvens.

Ytterligare biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen och i kliniska prövningar har lagts till enligt MedDRA-klassificeringen med frekvensen ”ingen känd frekvens”.

För reaktionerna användes NCI toxicitetskriterier.

Mycket vanliga	≥1/10
Vanliga	≥1/100, <1/10
Mindre vanliga	≥1/1 000, <1/100
Sällsynta	≥1/10 000, <1/1 000
Mycket sällsynta	<1/10 000
Ingen känd frekvens	Rapporter efter marknadsintroduktion

Biverkningar rapporterade för vinorelbine mjuka kapslar:

Erfarenhet från kliniska prövningar:

De vanligaste biverkningarna var benmärgsdepression med neutropeni, anemi och trombocytopeni, gastrointestinal toxicitet med illamående, kräkning, diarré, stomatit och förstoppning. Trötthet och feber inrapporterades också som mycket vanliga biverkningar.

Erfarenhet godkännande för försäljning:

Vinorelbin mjuka kapslar används som monoterapi eller i kombination med andra cytostatika såsom cisplatin eller capecitabin.

De vanligaste organklasserna som berörts av biverkningar efter marknadsintroduktion är följande: ‘Blodet och lymfsystemet’, ‘Magtarmkanalen’ och ‘Allmänna symtom och tillstånd på administreringsställe’. Detta överensstämmer med erfarenheterna från kliniska prövningar.

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga	Bakteriella, virala eller svampinfektioner utan neutropeni med olika lokalisering, G1-4: 12,7 %; G3-4: 4,4 %.
Vanliga	Bakteriella, virala eller svampinfektioner beroende på benmärgsdepression

och/eller nedsatt immunförsvar (neutropena infektioner) som vanligtvis är reversibla med lämplig behandling.
Neutropen infektion: G3-4: 3,5 %.

Ingen känd frekvens Neutropen sepsis.
Komplicerad septikemi, ibland med dödlig utgång.
Svår sepsis, i vissa fall med annan organsvikt.
Septikemi.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga Benmärgsdepression ledande till främst neutropeni G1-4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G4: 25,9 %, reversibel och är den dosbegränsande toxiciteten.
Leukopeni G1-4: 70,6 %, G3: 24,7 %, G4: 6 %.
Anemi G1-4: 67,4 %; G3-4: 3,8 %.
Trombocytopeni G1-2: 10,8 %.

Vanliga Neutropeni G4 associerad med feber över 38 °C rapporterades hos 2,8 % av patienterna.

Ingen känd frekvens Trombocytopeni G3-4.
Pancytopeni.

Endokrina systemet

Ingen känd frekvens Onormal utsöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga Anorexi G1-2: 34,5 %; G3-4: 4,1 %,

Ingen känd frekvens Allvarlig hyponatremi.

Psykiska störningar

Vanliga Insomnia, G1-2: 2,8 %.

Centrala- och perifera nervsystemet

Mycket vanliga Neurosensoriska rubbningar G1-2: 11,1 % vanligen begränsade till förlust av senreflexer och sällan allvarliga.

Vanliga Neuromotoriska rubbningar G1-4: 9,2 %; G3-4: 1,3 %,
Huvudvärk: G1-4: 4,1 %, G3-4: 0,6 %,
Yrsel: G1-4: 6 %; G3-4: 0,6 %,
Smakförändringar: G1-2: 3,8 %.

Mindre vanliga Ataxi grad 3: 0,3 %.

Ingen känd frekvens Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom

Ögon

Vanliga Synnedsättning G1-2: 1,3 %.

Hjärta

Mindre vanliga Hjärtsvikt och hjärtrytmrubbning

Ingen känd frekvens Hjärtinfarkt hos patienter med hjärtbesvär i anamnesen eller kardiella riskfaktorer.

Blodkärl

Vanliga Hypertoni G1-4: 2,5 %; G3-4: 0,3 %;
Hypertoni G1-4: 2,2 %; G3-4: 0,6 %.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga Dyspné G1-4: 2,8 %; G3-4: 0,3 %,

Hosta G1-2: 2,8 %.

Ingen känd
frekvens Pulmonell embolism

Magtarmkanalen

Mycket vanliga Illamående G1-4: 74,7 %; G3-4: 7,3 %;
Kräkningar G1-4: 54,7 %; G3-4: 6,3 %. Understödjande behandling (såsom
orala 5HT₃-antagonister) kan reducera förekomsten av illamående och
kräkningar.
Diarré G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7 %,
Stomatit G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9 %,
Buksmärtor: G1-4: 14,2 %,
Förstoppning G1-4: 19 %, G3-4: 0,9 %. Förskrivning av laxermedel kan
vara lämpligt till patienter med anamnes på förstoppning och/eller som
erhåller samtidig behandling med morfin eller morfin-liknande läkemedel.
Magbesvär: G1-4: 11,7 %.

Vanliga Esofagit G1-3: 3,8 %; G3: 0,3 %,
Dysfagi G1-2: 2,3 %.

Mindre vanliga Paralytisk ileus G3-4: 0,9 % rapporterades (i undantagsfall fatalt).
Behandlingen kan återupptas när tarmen återgått till normal motilitet.

Ingen känd
frekvens Gastro-intestinal blödning.

Lever och gallvägar

Vanliga Hepatiska rubbningar: G1-2: 1,3 %.

Ingen känd
frekvens Övergående förhöjda värden på leverfunktionstester G1-2.

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga Alopeci, vanligtvis av mild art, G1-2: 29,4 % kan uppträda

Vanliga Hudreaktioner G1-2: 5,7 %.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga Artralgi inkluderande smärta i käken,
Myalgi G1-4: 7 %, G3-4: 0,3 %.

Njurar och urinvägar

Vanliga Dysuri G1-2: 1,6 %,
Andra urogenitala symtom G1-2: 1,9 %.

Allmänna sjukdomar och tillstånd på injektionsställe

Mycket vanliga Trötthet/sjukdomskänsla G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5 %,
Feber G 1-4: 13,0 %, G3-4: 12,1 %.

Vanliga Smärta inkluderande smärta vid tumörstället G 1-4: 3,8 %, G3-4: 0,6 %,
Frossa: G1-2: 3,8 %.

Utredningar

Mycket vanliga Viktförlust G1-4: 25 %, G3-4: 0,3 %.

Vanliga Viktökning G1-2: 1,3 %.

För den intravenösa formuleringen av vinorelbin har följande ytterligare biverkningar rapporterats: systemiska allergiska reaktioner, svåra parestesier, svaghet i nedre extremiteter, hjärtrytmrubbningar, rodnad, perifer kyla, kollaps, angina pectoris, bronkospasm, interstitiell pneumopati, pankreatit, palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom, akut andnödssyndrom.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser kan resultera i benmärgshypoplasi, ibland förenad med infektion, feber, paralytisk ileus och leverbesvär.

Behandling

Generell symptomatisk behandling tillsammans med blodtransfusion och bredspektrumantibiotika skall sättas in efter bedömning av behandlande läkare. Det finns ingen känd antidot för vinorelbin. Noggrann kontroll av leverfunktionen rekommenderas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, vinca-alkaloider och analoger

ATC-kod: L01CA04

Verkningsmekanism

Vinorelbin är ett antineoplastiskt läkemedel av vinca-alkaloidfamiljen, men till skillnad från alla andra vinca-alkaloider har vinorelbins catharantin-del modifierats strukturellt. På molekylär nivå påverkar vinorelbin den dynamiska jämvikten av tubulin i mikrotubuli i cellen. Vinorelbin hämmar polymerisering av tubulin och binder företrädesvis till mitotiska mikrotubuli, och påverkar endast axonala mikrotubuli vid höga koncentrationer. Induktion av spiralisering av tubulin är mindre än den för vinkristin.

Vinorelbin blockerar mitosen vid G2-M, vilket orsakar celledöd i interfase eller vid påföljande mitos.

Pediatrisk population

Vinorelbins säkerhet och effekt hos pediatriska patienter har inte fastställts. Kliniska data från två fas II-studier med intravenöst vinorelbin som gavs till 33 respektive 46 pediatriska patienter med återkommande solida tumörer, inkluderande rhabdomyosarkom, andra mjukdelssarkom, Ewings sarkom, liposarkom, synovialt sarkom, fibrosarkom, cancer i centrala nervsystemet, osteosarkom, neuroblastom vid doser på 30 till 33,75 mg/m² dag 1 och dag 8 var tredje vecka eller en gång i veckan i 6 veckor var åttonde vecka, visade ingen betydelsefull klinisk aktivitet. Toxicitetsprofilen liknade den som rapporterades för vuxna patienter (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska parametrar för vinorelbin har utvärderats i blod.

Absorption

Efter oral administrering absorberas vinorelbin snabbt och T_{max} uppnås efter 1,5-3 timmar, med en maximal blodkoncentration (C_{max}) på ca 130 ng/ml, vid dosnivån 80 mg/m².

Den absoluta biotillgängligheten är omkring 40 % och samtidigt intag av föda påverkar ej upptaget av vinorelbin.

Oral dosering med 60 och 80 mg/m² vinorelbin motsvarar intravenös dosering med 25 respektive 30 mg/m².

Exponeringen för vinorelbin i blod ökar proportionellt med dosen upp till 100 mg/m². Den interindividuelle variabiliteten i upptag är jämförbar för oralt och intravenöst administrerat vinorelbin.

Distribution

Vinorelbin har en stor distributionsvolym (V_d) vid steady state, i genomsnitt 21,2 l/kg (intervall 7,5-39,7 l/kg), vilket tyder på omfattande vävnadsdistribution.

Plasmaproteinbindningen är svag (13,5 %). Vinorelbin binder starkt till blodkroppar, framför allt till trombocyter (78 %).

Pulmonella kirurgiska biopsier har visat att vinorelbin har ett betydande upptag i lungorna med koncentrationer upp till 300-faldigt högre än i serum. Vinorelbin återfinns inte i centrala nervsystemet.

Metabolism

Alla vinorelbins metaboliter bildas av CYP3A4 isoform av cytokrom P450, förutom 4-O-deacetylvinorelbin som troligen bildas av karboxylesteraser. 4-O-deacetylvinorelbin är den enda aktiva metaboliten och den huvudsakliga metaboliten i blod. Varken sulfat- eller glukuronidkonjugat har observerats.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden i eliminationsfasen är ca 40 timmar. Clearance är högt, 0,72 l/h/kg (intervall 0,32-1,26 l/h/kg) vilket är samma storleksordning som hepatiskt flöde.

Den renala eliminationen är låg (<5 % av administrerad dos) och består främst av oförändrat vinorelbin. Utsöndring via gallan är den huvudsakliga eliminationsvägen både för metaboliter och för oförändrat vinorelbin, som är den huvudsakliga utsöndrade substansen.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Effekten av njurdysfunktion på vinorelbins farmakokinetik har inte studerats. Dosreduktion vid reducerad njurfunktion är inte indikerat för vinorelbin på grund av låg renal elimination.

Farmakokinetiken för oralt administrerat vinorelbin ändrades inte efter administrering av 60 mg/m² till patienter med lindrig leverfunktionsnedsättning (bilirubin <1,5xULN och ALAT och/eller ASAT mellan 1,5 och 2,5 x ULN) och 50 mg/m² till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (bilirubin från 1,5 till 3 x ULN, oavsett ALAT- och ASAT-nivå).

Säkerheten och farmakokinetiken för vinorelbin förändrades inte hos dessa patienter vid de testade doserna.

Vinorelbin rekommenderas inte till patienter med allvarlig leversjukdom, då inga data finns tillgängliga (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Äldre patienter

En studie med oralt vinorelbin till äldre patienter (≥ 70 år) med icke småcellig lungcancer visade att ålder inte har någon inverkan på vinorelbins farmakokinetik. Men för äldre och svaga patienter ska dock försiktighet iakttas när vinorelbindosen ökas (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Ett starkt samband har visats mellan blodexponering och brist på leukocyter eller PMN.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagena och onkogen effekt

Vinorelbin inducerade kromosomskador men orsakade inte mutationer i Ames test.

Vinorelbininducerad spiralisering vid mitos kan orsaka felaktig kromosonfördelning.

I djurstudier orsakade vinorelbin aneuploidi och polyploidi efter intravenös dos. Det kan därför även antas att vinorelbin kan ha mutagena effekter (aneuploidi) i människa. Resultat från studier av carcinogena effekter var negativa, när vinorelbin gavs intravenöst varannan vecka, för att undvika toxicitet.

Reproduktionstoxicitet

Reproduktionsstudier på djur visade embryo-/fostertoxicitet av vinorelbin vilket ledde till teratogenicitet. Inga effekter observerades hos råttor som gavs 0,26 mg/kg var tredje dag. Efter 1,0 mg/kg intravenöst, var tredje dag före och efter nedkomst hos råttor, sågs reducerad viktuppgång hos avkomman i upp till 7 veckor efter födseln.

Säkerhetsfarmakologi

Inga hemodynamiska effekter sågs hos hund som fått maximal tolererbar dos av vinorelbin, 0,75 mg/kg; endast några mindre, icke signifikanta störningar av repolariseringen observerades, i likhet med andra testade vinkaalkaloider. Inga effekter på hjärtkärlsystemet observerades hos primater som fått upprepad dosering av vinorelbin 2 mg/kg under 39 veckor.

Akut toxicitet hos djur

Tecken på överdosering hos djur inkluderar hårfall, abnormt beteende (utmattning, dåsigheit), lunglesioner, viktörlust och benmärgssuppression som varierar i svårighetsgrad.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vätskan i kapseln:

Makrogol
Glycerol
Vattenfri etanol
Renat vatten

Kapselhölje:

Gelatin
Glycerol
Flytande sorbitol, partiellt dehydratiserad (E 420)
Titandioxid (E 171)
Järnoxid, gul (E 172) [Endast för 20 mg och 80 mg]
Järnoxid, röd (E 172) [Endast för 30 mg]

Tryckfärg

Schellak (E 904)
Järnoxid, svart (E 172)
Ammoniumhydroxid (E 527)
Propylenglykol (E 1520).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC/Alu-blister med 1, 2, 3, eller 4 mjuka kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV, Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 39269
30 mg: 39270
80 mg: 39271

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 01.03.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.05.2023