

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vinorelbine Orifarm 20 mg pehmeät kapselit
Vinorelbine Orifarm 30 mg pehmeät kapselit
Vinorelbine Orifarm 80 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vinorelbine Orifarm 20 mg sisältää vinorelbiinitartraattia määrän, joka vastaa 20 mg vinorelbiinia.
Vinorelbine Orifarm 30 mg sisältää vinorelbiinitartraattia määrän, joka vastaa 30 mg vinorelbiinia.
Vinorelbine Orifarm 80 mg sisältää vinorelbiinitartraattia määrän, joka vastaa 80 mg vinorelbiinia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Vinorelbine Orifarm 20 mg: Yksi pehmeä kapseli sisältää 38 mg sorbitolia.
Vinorelbine Orifarm 30 mg: Yksi pehmeä kapseli sisältää 60 mg sorbitolia.
Vinorelbine Orifarm 80 mg: Yksi pehmeä kapseli sisältää 100 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

20 mg: ovaalinmuotoinen, vaaleanruskea, pehmeä kapseli. Kapselin koko on noin 11x7 mm.
30 mg: Pitkänomainen, vaaleanpunainen, pehmeä kapseli. Kapselin koko on noin 18x6 mm.
80 mg: Pitkänomainen, vaaleankeltainen, pehmeä kapseli. Kapselin koko on noin 21x8 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito aikuisilla potilailla.
Pitkälle edenneen rintasyövän hoito aikuisilla potilailla, joille ei voida antaa muuta hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset:

Monoterapiassa suositellaan seuraavaa hoito-ohjetta:

Ensimmäiset kolme annostelukertaa

Suosittelun annos on 60mg/m² kerran viikossa.

Seuraavat annostelukerrat

Kolmannen antokerran jälkeen Vinorelbine Orifarm -annos suositellaan nostettavaksi 80 mg:aan/m² kerran viikossa lukuun ottamatta niitä potilaita, joilla neutrofiilien määrä on vähentynyt kerran alle 500/mm³ tai useammin kuin kerran 500–1000/mm³:n välille ensimmäisen kolmen 60 mg/m² antokerran aikana.

Neutrofiilimäärä 3 ensimmäisen 60 mg/m ² /viikko antokerran aikana	Neutrofiilien määrä >1000	Neutrofiilien määrä ≥500 ja <1000 (1 tapahtuma)	Neutrofiilien määrä ≥500 ja <1000 (2 tapahtumaa)	Neutrofiilien määrä >500
---	---------------------------	---	--	--------------------------

Suosittelava annos neljänestä antokerrasta lähtien	80	80	60	60
--	----	----	----	----

Annoksen sovittaminen

Jos potilaalle annetaan valmistetta 80 mg/m² neutrofiilimäärän ollessa alle 500/mm³ tai useammin kuin kerran välillä 500–1 000/mm³, valmisteen antamista tulee siirtää, kunnes tilanne on korjautunut, ja annosta on vähennettävä 80 mg:sta/m² 60mg:aan/m²/viikko seuraavalla kolmella annostelukerralla.

Neutrofiilimäärä neljän 80 mg/m ² /viikko antokerran jälkeen	Neutrofiilien määrä >1 000	Neutrofiilien määrä ≥ 500 ja < 1 000 (1 tapahtuma)	Neutrofiilien määrä ≥ 500 ja < 1 000 (2 tapahtumaa)	Neutrofiilien määrä < 500
Suosittelava 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 500–1 000/mm³ välille kolmen 60 mg/m² antokerran aikana aiemmin määritettyjen kolmea ensimmäistä antokertaa koskevien ohjeiden mukaisesti.

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

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

Yhdistelmähoidoissa annos ja annosaikataulu sovitetaan hoitosuunnitelman mukaisesti.

Edes potilailla, joiden kehon pinta-ala on ≥ 2 m², valmisteen kokonaisannos ei saa milloinkaan ylittää 120 mg:aa/viikko käytettäessä annosta 60 mg/m² eikä 160 mg:aa/viikko käytettäessä annosta 80 mg/m².

Annostus iäkkäille

Kliinisen kokemuksen perusteella vasteissa ei ole todettu merkittäviä eroja iäkkäillä, mutta ei voida poissulkea mahdollisuutta, että jotkut näistä potilaista ovat tavallista herkempiä valmisteelle. Ikä ei muuta vinorelbiniin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Lääkkeen turvallisuutta ja tehoa ei ole määritetty lapsipotilailla, ja siksi sen antamista lapsille ei suositella (ks. kohta 5.1).

Annostus potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta

Vinorelbinea voidaan antaa tavallisella 60 mg/m²/viikko annostuksella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (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) Vinorelbinea tulee antaa 50 mg/m²/viikko. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa Vinorelbiniä käyttöä **ei suositella, sillä tiedot ovat riittämättömät farmakokinetiikan, tehon ja turvallisuuden määrittämiseen tässä populaatiossa (ks. kohdat 4.4, 5.2).**

Annostus potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Antotapa

Vinorelbine Orifarm täytyy ehdottomasti ottaa suun kautta.

Vinorelbine Orifarm pitää niellä veden kanssa, eikä kapseleita saa purra, imeskellä tai liuottaa. Kapseli suositellaan otettavaksi ruoan yhteydessä.

Katso käyttöä/käsittelyä koskevat ohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille vinka-alkaloideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Imeytymiseen merkittävästi vaikuttava sairaus
- Aikaisempi merkittävä mahalaukun tai ohutsuolen kirurginen resektio.
- Neutrofiilimäärä $< 1\ 500/\text{mm}^3$ 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

Vinorelbiniin määräävän lääkärin tulisi olla perehtynyt kemoterapiaan, ja hänellä tulisi olla mahdollisuus seurata sytotoksisten lääkkeiden vaikutuksia.

Jos potilas vahingossa puree tai imeskelee kapselin rikki, kapselin sisältämä neste on ärsyttävää. Suu on huuhdeltava vedellä tai mieluummin tavallisella keittosuolaliuksella.

Jos Vinorelbine-kapseli on katkennut tai muuten rikkoutunut, sen sisältämä neste on ärsyttävää ja voi aiheuttaa vaurioita joutuessaan iholle, limakalvoille tai silmiin. Rikkoutunutta kapselia ei saa niellä, ja se pitää palauttaa apteekkiin tai lääkärille asianmukaisesti hävitettäväksi. Jos nestekosketus tapahtuu, alue on välittömästi pestävä perusteellisesti vedellä tai mieluummin tavallisella keittosuolaliuksella.

Jos oksentelua esiintyy muutaman tunnin sisällä lääkkeen ottamisesta, samaa annosta ei saa milloinkaan ottaa toistamiseen. Tukihoitotoimenpiteillä, kuten 5HT₃-antagonisteilla (esim. ondansetroni, granisetroni), voidaan vähentää oksentelua (ks. kohta 4.5).

Vinorelbine Orifarm pehmeän kapselin käytön yhteydessä esiintyy enemmän pahoinvointia ja oksentelua kuin i.v. annon yhteydessä. Pahoinvointilääkkeitä suositellaan estohoidoksi.

Hoidon aikana veriarvoja tulee seurata tarkasti (hemoglobiiniarvon määrittäminen sekä leukosyyttien, neutrofiilien ja verihiutaleiden määrien määrittäminen jokaisena antopäivänä).

Annostus tulee määrittää potilaan hematologisen tilan perusteella.

- Jos neutrofiilien määrä on alle $1\ 500/\text{mm}^3$ 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/m² viikossa kolmannen antokerran jälkeen, ks. kohta 4.2.
- Jos potilaalle annetaan valmistetta 80 mg/m² neutrofiilimäärän ollessa alle $500/\text{mm}^3$ tai useammin kuin kerran välillä $500\text{--}1\ 000/\text{mm}^3$, valmisteen antamista tulee siirtää, kunnes tilanne on korjautunut, ja annos on vähennettävä 60mg:aan/m²/viikko. On mahdollista nostaa annos uudelleen 60 mg:sta 80 mg:aan/m² viikossa, ks. kohta 4.2.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoito aloitettiin annoksella 80 mg/m², erittäin vaikeita neutropeniakomplikaatioita ilmeni muutamilla potilailla, joihin kuului myös niitä, joilla oli huono yleiskunto. Tämän vuoksi aloitusannokseksi suositellaan 60 mg/m², joka nostetaan 80 mg/m², jos potilas sietää kyseistä annosta, kuten kohdassa 4.2. on kuvattu.

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

Käyttöön liittyvät varoimet

Erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta potilaille, joilla on ollut iskeeminen sydänsairaus (ks. kohta 4.8) tai huono yleiskunto.

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

Tämän valmisteen käyttö on kontraindisoitu erityisesti keltakuumerokotteen kanssa, eikä sen antamista muiden elävien heikennettyjen rokotteiden kanssa suositella. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä vinorelbiniä samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien tai indusojien 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 vinorelbiniä on tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla seuraavilla annostuksilla:

- 60 mg/m² potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiini <1,5 x ULN ja ALAT ja/tai ASAT 1,5–2,5 x ULN).
- 50 mg/m² potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (bilirubiini 1,5–3 x ULN, riippumatta ALAT- ja ASAT-arvoista).

Näillä potilailla ja annostuksilla vinorelbiniin turvallisuus ja farmakokinetiikka eivät muuttuneet. Suun kautta annettavaa vinorelbiniä ei ole tutkittu potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta, minkä vuoksi sen käyttöä ei suositella näillä potilailla (ks. kohdat 4.2, 5.2).

Koska erittyminen munuaisten kautta on vähäistä, farmakokineettisiä perusteita vinorelbiniannoksen pienentämiselle vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole (ks. kohdat 4.1, 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset, jotka ovat yhteisiä kaikille sytostaateille

Suun kautta annettavat antikoagulantit: Koska tuumorien yhteydessä tromboosiriski on suurentunut, antikoagulanttihoito on tavallista. Suuret yksilölliset erot hyytymisessä taudin aikana ja oraalisten antikoagulanttien ja syöpälääkkeiden yhteisvaikutusten mahdollisuus edellyttävät, että INR-arvoja tulee tarkkailla tavallista useammin, jos oraalista antikoagulanttihoitoa annetaan.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:

Keltakuumerokotus: fataalin yleistyneen rokotetaudin takia.

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Elävät heikennetyt rokotteet: yleistyneen, mahdollisesti kuolemaan johtavan rokotetaudin vaara. Riski on suurentunut potilailla, joiden immuunipuolustus on jo heikentynyt perussairauden takia. Suositellaan käytettäväksi inaktiivirokotetta, jos sellainen on saatavana (esim. poliomyeliitti).

Fenytoiini: kouristusten paheneminen johtuen siitä, että sytostaatti vähentää fenytoiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta; riski, että fenytoiini aiheuttaa sytostaatin maksametabolian kiihtymistä ja tehon heikkenemistä (mikä johtaa veren vinorelbiniipitoisuuden laskemiseen).

Samanaikaisessa käytössä huomioitavaa:

Siklosporiini, takrolimuusi: voimistunut immunosuppressio ja lymfoproliferaation vaara.

Vinka-alkaloideille ominaiset yhteisvaikutukset:

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Itrakonatsoli: vinorelbiinin neurotoksisuuden lisääntymisen vaara vähentyneen maksametabolian vuoksi

Samanaikaisessa käytössä huomioitavaa:

Mitomysiini C: keuhkoputkien supistumisen ja hengenahdistuksen vaara on suurentunut, harvoin on havaittu interstitiellää keuhkokuumetta

Koska vinka-alkaloidien tiedetään olevan P-glykoproteiinien substraatteja, ja koska erityisiä tutkimuksia ei ole tehty, tulee noudattaa varovaisuutta, jos vinorelbiinia annetaan samanaikaisesti kyseiseen kalvotransportteriin voimakkaasti vaikuttavien aineiden kanssa.

Vinorelbiinille ominaiset yhteisvaikutukset:

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

Vinorelbiinin ja sisplatiinin käyttöön useiden hoitosyklien ajan ei liity farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Käytettäessä vinorelbiinia ja sisplatiinia yhdistelmänä granulosityopeniaa esiintyi kuitenkin enemmän kuin käytettäessä vinorelbiinia yksinään.

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu käytettäessä vinorelbiinia yhdistelmänä monen muun kemoterapia-aineen (paklitakseli, doketakseli, kapesitabiini, oraalinen syklofosfamidi) kanssa.

Koska CYP 3A4 vastaa pääasiassa vinorelbiinin metaboliasta, yhdistelmäkäyttö tätä isoentsyymiä voimakkaasti estävien lääkeaineiden (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, HIV-proteaasin estäjät, klaritromysiini, telitromysiini) kanssa voi lisätä vinorelbiinin pitoisuuksia veressä, ja yhdistelmäkäyttö tätä isoentsyymiä voimakkaasti indusoivien lääkeaineiden (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, barbituraatit, mäkikuisma) kanssa voi pienentää vinorelbiinin pitoisuuksia veressä.

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

Asteen 3/4 neutropeniariskin suurenemisesta on viitteitä yhden kliinisen vaiheen I tutkimuksen perusteella, jossa käytettiin laskimoon annettavaa vinorelbiinia 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. Tämänäyttypisen yhdistelmän käytössä on noudatettava varovaisuutta.

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 sikiöepämuodostumien riski.

Vinorelbiinia ei siis saa käyttää raskauden aikana, elleivät hoidon odotettavissa olevat edut ole selkeästi mahdollisia haittoja suuremmat. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hänelle on kerrottava alkioon/sikiöön kohdistuvista riskeistä ja hänen tilaansa tulee seurata huolellisesti. Perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuutta tulee harkita.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö vinorelbiini äidinmaitoon. Vinorelbiini on vasta-aiheinen imetyksen aikana, joten joko imetus tai hoito tulee keskeyttää.

Hedelmällisyys

Seksuaalisesti aktiivisten miesten ja naisten tulee käyttää varmaa ehkäisykeinoa hoidon aikana ja vähintään kolme kuukautta sen jälkeen. Ennen miespotilaan hoitoa tulisi selvittää siemennesteen varastoimisen mahdollisuus, koska vinorelbiinihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, mutta farmakodynaamisen profiilin perusteella vinorelbiini ei vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Vinorelbiinilla hoidettujen potilaiden tulee kuitenkin olla varovaisia 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 vinorelbiinia hoitosuosituksen mukaan (kolme ensimmäistä antokertaa 60 mg/m²/viikko ja sen jälkeen 80 mg/m²/viikko).

Haittavaikutukset on esitetty alla elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan. Markkinoilletulon jälkeen havaittuja uusia haittavaikutuksia on lisätty MedDRAn luokituksen mukaisesti esiintymistiheytenä Tuntematon. Haitat kuvattiin käyttäen NCI:n toksisuuden asteikkoa.

Hyvin yleinen	≥1/10
Yleinen	≥1/100, <1/10
Melko harvinainen	≥1/1 000, <1/100
Harvinainen	≥1/10 000, <1/1 000
Hyvin harvinainen	<1/10 000
Tuntematon	Markkinoilletulon jälkeiset kokemukset

Vinorelbine pehmeillä kapsleilla raportoidut haittavaikutukset:

Markkinoilletuloa edeltävät kokemukset:

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat luuytimen toiminnanhäiriöt, oireina neutropenia, anemia ja trombosytopenia, mahasuolikanavan toksisuus, oireina pahoinvointi, oksentelu, ripuli, suutulehdus ja ummetus. Myös väsymystä ja kuumetta ilmoitettiin usein.

Markkinoilletulon jälkeiset kokemukset:

Vinorelbine pehmeitä kapsleita 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:
------------------	---

	<p>Bakteeri-, virus- tai sieni-infektiot, jotka ovat seurausta luuydindepressiosta ja/tai immuunijärjestelmän heikentymisestä (neutropeeniset infektiot), ovat yleensä oikealla hoidolla palautuvia. Neutropeeninen infektio: G3-4: 3,5 %.</p> <p>Tuntematon: Neutropeeninen sepsis. Komplisoitunut, joissakin tapauksissa kuolemaan johtanut sepsis.</p>
Veri ja imukudos	<p>Hyvin yleinen: Luuydindepressio, joka useimmiten johtaa neutropeniaan G1-4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G4: 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 %.</p> <p>Yleinen: G4 neutropeniaa yhdessä yli 38 °C:n kuumeisen neutropenian kanssa: 2,8 %:lla potilaista.</p>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<p>Tuntematon: Vaikea hyponatremia.</p>
Psyykkiset häiriöt	<p>Yleinen: Unettomuus: G1-2: 2,8 %.</p>
Hermosto	<p>Hyvin yleinen: Neurosensoriset häiriöt: G1-2: 11,1 %, rajoittuivat yleensä jännerefleksien puuttumiseen ja olivat harvoin vaikeita.</p> <p>Yleinen: Neuromotoriset häiriöt: G1-4: 9,2 %; G3-4: 1,3 %. Päänsärky: G1-4: 4,1 %; G3-4: 0,6 %. Huimaus: G1-4: 6 %; G3-4: 0,6 %. Makuaistin häiriöt: G1-2: 3,8 %.</p> <p>Melko harvinainen: Ataksia G3: 0,3 %.</p> <p>Tuntematon: Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä.</p>
Silmät	<p>Yleinen: Näköhäiriöt: G1-2: 1,3 %.</p>
Sydän	<p>Melko harvinainen: Sydämen vajaatoiminta ja sydämen rytmihäiriöt.</p> <p>Tuntematon: Sydäninfarkti potilailla, joilla on ennestään sydänsairauksia tai niiden vaaratekijöitä.</p>
Verisuonisto	<p>Yleinen: Verenpainetauti: G1-4: 2,5 %; G3-4: 0,3 %. Hypotensio: G1-4: 2,2 %; G3-4: 0,6 %.</p>

<p>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</p>	<p>Yleinen: Hengenahdistus: G1-4: 2,8 %; G3-4: 0,3 %. Yskä: G1-2: 2,8 %.</p> <p>Tuntematon: Keuhkoembolia.</p>
<p>Ruoansulatus elimistö</p>	<p>Hyvin yleinen: Pahoinvointi: G1-4: 74,7 %; G3-4: 7,3 %. Oksentelu: G1-4: 54,7 %; G 3-4: 6,3 %; tukihoito (kuten setronien anto suun kautta) voivat vähentää pahoinvointia ja oksentelua. Ripuli: G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7 %. Anoreksia: G 1-4: 38,6 %; G 3-4: 4,1 %. Suutulehdus: G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9 %. Mahakipu: G1-4: 14,2 %. Ummetus: G1-4: 19 %; G3-4: 0,9 %, Ulostuslääkkeiden antaminen saattaa olla hyödyksi potilaille, joilla on aikaisemmin ollut ummetusta ja/tai jotka ovat hoidon yhteydessä saaneet morfiinia tai morfiinin kaltaisia lääkkeitä. Mahavaivat: G1-4: 11,7 %.</p> <p>Yleinen: Ruokatorven tulehdus: G1-3: 3,8 %; G3: 0,3 %. Nielemisvaikeus: G1-2: 2,3 %.</p> <p>Melko harvinainen: Paralyyttinen ileus: G3-4: 0,9 % (poikkeuksellisesti fataali). Hoitoa voidaan jatkaa, kun suoliston toiminta on palautunut normaaliksi.</p> <p>Tuntematon: Maha-suolikanavan verenvuoto.</p>
<p>Maksa ja sappi</p>	<p>Yleinen: Maksan häiriöt: G1-2: 1,3 %.</p>
<p>Iho ja ihonalainen kudos</p>	<p>Hyvin yleinen: Alopesiaa voi esiintyä, ja se on yleensä lievää G1-2: 29,4 %.</p> <p>Yleinen: Ihoreaktiot: G1-2: 5,7 %.</p>
<p>Luusto, lihakset ja sidekudos</p>	<p>Yleinen: Nivelkipu mukaan lukien leukaluun kipu, lihaskipu: G1-4: 7 %; G3-4: 0,3 %.</p>
<p>Munuaiset ja virtsatiet</p>	<p>Yleinen: Kipu virtsatessa: G1-2: 1,6 %. Muut sukuelinten ja virtsateiden häiriöt: G1-2: 1,9 %.</p>
<p>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</p>	<p>Hyvin yleinen: Väsymys/huonovointisuus: G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5 %. Kuume. G1-4: 13,0 %; G3-4: 12,1 %.</p>

	<p>Yleinen: Kipu, myös tuumorialueella: G1-4: 3,8 %; G3-4: 0,6 %. Vilunväristykset: G1-2: 3,8 %.</p>
Tutkimukset	<p>Hyvin yleinen: Painon lasku: G1-4: 25 %; G3-4: 0,3 %.</p> <p>Yleinen: Painon nousu. G1-2: 1,3 %.</p>

Vinorelbine-infuusiokonsentraatin hättävää vaikutuksia:

Vinorelbine-infuusiokonsentraatin käytön yhteydessä havaittiin ennen markkinoilletuloa ja markkinoilletulon jälkeen joitakin haittoja, joita ei ilmoitettu käytettäessä Vinorelbine-kapseleita. Jotta tiedot olisivat täydellisiä ja Vinorelbine-kapseleiden käyttö mahdollisimman turvallista, nämä haitat esitetään alla.

Infektiot	<p>Melko harvinainen: Septikemia (hyvin harvoin kuolemaan johtava).</p>
Immuunijärjestelmä	<p>Tuntematon: Systeemiset allergiset reaktiot, kuten anafylaksia, anafylaktinen sokki tai anafylaktoidisen reaktion kaltaiset reaktiot.</p>
Umpieritys	<p>Tuntematon: Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erittyminen (SIADH).</p>
Hermosto	<p>Tuntematon: Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä.</p>
Sydän	<p>Harvinainen: Iskeemiset sydänsairaudet, kuten rasisrintakipu, tilapäiset EKG-muutokset, sydäninfarkti, joka voi olla kuolemaan johtava.</p>
Verisuonisto	<p>Melko harvinainen: Punastuminen ja perifeerinen kylmyys.</p> <p>Harvinainen: Vaikea hypotensio, pyörtyminen.</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p>Melko harvinainen: Bronkospasmia voi esiintyä kuten muitakin vinka-alkaloideja käytettäessä.</p> <p>Harvinainen: Interstitiaalista pneumopatiaa on raportoitu etenkin potilailla, joita on hoidettu vinorelbiinin ja mitomysiinin yhdistelmällä.</p> <p>Tuntematon: Keuhkoembolia.</p>
Ruoansulatus elimistö	<p>Harvinainen: Haimatulehdus.</p>

Iho ja ihonalainen kudosis	Tuntematon: Ihon hyperpigmentaatio (serpentiininen supravenoosi hyperpigmentaatio).
-----------------------------------	---

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden
Haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

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

Hoito:

Lääkärin tarpeelliseksi katsomaa yleistä tukihoitoa pitää antaa verensiirron, kasvutekijähoidon ja laajakirjoisen antibiootihoidon ohella. Tunnettua antidoottia ei ole. Maksan toiminnan tarkkaa seurantaa suositellaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset ja immunomodulaatiiviset lääkkeet, vinka-alkaloidit ja analogit, ATC-koodi: L01C A04

Vinorelbiini on vinka-alkaloidien ryhmään kuuluva antineoplastinen lääke, mutta poiketen muista vinka-alkaloideista vinorelbiinin katarantiiniosaa on rakenteellisesti muutettu. Molekyylitasolla vinorelbiini vaikuttaa solujen mikrotubuluksissa. Se estää tubuliinin polymerisaatiota ja sitoutuu ensisijaisesti mitoottisiin mikrotubuluksiin ja vaikuttaa aksonimikrotubuluksiin vain suurina pitoisuuksina. Vinorelbiinin tubuliinia spiralisoiva vaikutus on vähäisempi kuin vinkristiinillä. Vinorelbiini estää mitoosin G2-M-vaiheessa ja aiheuttaa solukuoleman interfaasivaiheessa tai seuraavassa mitoosissa.

Vinorelbiinin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole osoitettu. Laskimoon annetulla vinorelbiinilla ei havaittu kliinistä tehoa kahdessa ilman vertailuryhmää tehdyssä faasi II:n tutkimuksessa 33 ja 46 lapsipotilaalla, joilla oli uusiutunut kiinteä tuumori, mm. rabdomyosarkooma, muu pehmytkudossarkooma, Ewingin sarkooma, liposarkooma, synoviaalinen sarkooma, fibrosarkooma, keskushermoston syöpä, osteosarkooma tai neuroblastooma. Käytetyt annokset olivat 30–33,75 mg/m² 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 Farmakokinetiikka

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 i.v. annon ja suun kautta annon jälkeen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus (Vd) vakaassa tilassa on suuri, keskimäärin 21,2 l/kg-1 (vaihteluväli: 7,5–39,7 l/kg-1), mikä viittaa laajaan kudoksiin jakautumiseen.

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

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

Biotransformaatio

Vinorelbiini metabolisoituu pääasiallisesti sytokromi P450 -järjestelmän isoentsyymi CYP 3A4:n avulla. Kaikki metaboliitit on tunnistettu. 4-Odeasetyylivinorelbiini 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 virtsaan on vähäistä (< 5 % annetusta annoksesta) ja erittyminen tapahtuu lähinnä lähtöyhdisteenä. Sappeen erittyminen on pääasiallinen metaboliareitti sekä muuttumattomalla vinorelbiinilla, joka on tärkein erittyvä yhdiste, sekä sen metaboliiteilla.

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 1,5-3 x ULN, riippumatta ASAT- ja ALAT-arvoista) annoksella 50 mg/m². 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 (≥ 70 v.) ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla tehty tutkimus osoitti, että iällä ei ole vaikutusta vinorelbiinin farmakokinetiikkaan. Koska iäkkäät potilaat ovat hauraita, varovaisuutta tulisi kuitenkin noudattaa suurennettaessa Vinorelbine-kapseleiden annosta (ks. kohta 4.2).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mahdollinen mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Vinorelbiini aiheuttaa kromosomuutoksia, mutta sitä ei ole todettu mutageeniseksi Amesin testissä.

Vinorelbiinin yhteisvaikutus sukkularihmaston kanssa mitosisen aikana voi aiheuttaa kromosomien virheellisen jakautumisen. Eläinkokeissa vinorelbiini aiheutti i.v. annostelussa aneuploidiaa ja polyploidiaa. Tämän vuoksi pidetään todennäköisenä, että vinorelbiini voi aiheuttaa mutageenisia vaikutuksia ihmisellä (aneuploidiavaikutus).

Karsinogeeniset tutkimukset, joissa lääkkeen toksisten vaikutusten välttämiseksi vinorelbiinia annettiin intravenoosisesti vain kerran joka toinen viikko, 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 i.v. 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 vähäisiä, ei merkittäviä repolarisaatiohäiriöitä havaittiin, kuten muillakin tutkituilla vinka-alkaloideilla.

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

Akuutti toksisuus eläimillä

Eläinkokeissa yliannoksen oireina esiintyi karvan lähtöä, epätavallista käyttäytymistä (uupumusta, uneliaisuutta), keuhkokudoksen leesioita, painon menetystä ja vaihtelevan asteista luuytimen hypoplasiaa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Macrogoli 400
Polysorbaatti 80
Puhdistettu vesi

Kapselin kuori:

20 mg:
Liivate
Sorbitoli, nestemäinen, osittain dehydratoitu
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Puhdistettu vesi
Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit.

30 mg:
Liivate
Sorbitoli, nestemäinen, osittain dehydratoitu
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Puhdistettu vesi
Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit.

80 mg
Liivate
Sorbitoli, nestemäinen, osittain dehydratoitu
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Puhdistettu vesi

Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

PVC/PVCD-Al läpipainopakkaus, jossa on lapsiturvallinen paperikalvo.
Pakkaus koko: 1 pehmeä kapseli.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Turvallisuussyistä kaikki käyttämättömät kapselit on palautettava sairaalaan tai apteekkiin sytotoksisten aineiden paikallisten hävittämiskäytäntöjen noudattamiseksi.

Käyttöön liittyvät varotoimet, ks. kohta 4.4.

Läpipainopakkauksen avaamisohje:

1. Leikkaa läpipainopakkaus saksilla mustien pisteiden osoittamaa viivaa pitkin.
2. Poista pehmeä muovikelmu.
3. Paina kapseli alumiinifolion läpi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20 mg: 35841
30 mg: 35842
80 mg: 35843

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.04.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.01.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vinorelbine Orifarm 20 mg mjuk kapsel.

Vinorelbine Orifarm 30 mg mjuk kapsel.

Vinorelbine Orifarm 80 mg mjuk kapsel.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vinorelbine Orifarm 20 mg innehåller vinorelbintartrat motsvarande 20 mg vinorelbin.

Vinorelbine Orifarm 30 mg innehåller vinorelbintartrat motsvarande 30 mg vinorelbin.

Vinorelbine Orifarm 80 mg innehåller vinorelbintartrat motsvarande 80 mg vinorelbin.

Hjälpämne med känd effekt:

Vinorelbine Orifarm 20 mg: Varje mjuk kapsel innehåller 38 mg sorbitol.

Vinorelbine Orifarm 30 mg: Varje mjuk kapsel innehåller 60 mg sorbitol.

Vinorelbine Orifarm 80 mg: Varje mjuk kapsel innehåller 100 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, mjuk.

20 mg: oval ljusbrun mjuk kapsel. Kapselns storlek är ca 11 x 7 mm.

30 mg: avlång rosa mjuk kapsel. Kapselns storlek är ca 18 x 6 mm.

80 mg: avlång ljusgul mjuk kapsel. Kapselns storlek är ca 21 x 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Icke småcellig lungcancer hos vuxna patienter.

Avancerad bröstcancer hos vuxna där annan behandling ej kan ges.

4.2 Dosering och administreringsätt

Hos vuxna patienter:

Rekommenderad dosering vid monoterapi:

Första tre administreringstillfällena

60 mg/m² kroppsytta 1 gång per vecka.

Därefter följande administreringstillfällen

Efter den tredje dosen rekommenderas att dosen av vinorelbin ökas till 80 mg/m² kroppsytta en gång per vecka, utom för patienter där neutrofilantalet fallit under 500/mm³ vid ett tillfälle eller till mellan 500/mm³ och 1 000/mm³ vid mer än ett tillfälle under den inledande behandlingen med 60 mg/m².

<Neutrofilantal	Neutrofilantal	Neutrofilantal	Neutrofilantal	Neutrofilantal
-----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

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

Dosändring

Om neutrofilantalet sjunker under 500/mm³ eller, vid mer än ett tillfälle, till mellan 500 och 1 000/mm³, ska all behandling på dosnivån 80 mg/m² skjutas upp tills en återhämtning skett och dosen ska reduceras från 80 till 60 mg/m² per vecka vid de följande tre administreringstillfällena.

Neutrofilantal efter den 4:e dosen med 80 mg/m ² /vecka	Neutrofilantal > 1000	Neutrofilantal ≥ 500 och < 1000 (1 tillfälle)	Neutrofilantal ≥ 500 och < 1000 (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 någon gång 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 definierats för de första 3 administreringstillfällena.

I kliniska studier har en oral dos på 80 mg/m² visats motsvara en intravenös dos på 30 mg/m² och en oral dos på 60 mg/m² motsvara en intravenös dos på 25 mg/m².

Detta utgör grunden för kombinationsbehandling med alternerande intravenös och oral dosering i syfte att underlätta för patienterna.

För kombinationsbehandling anpassas doseringen och doseringsschemat efter behandlingsprotokollet.

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

Äldre

Klinisk erfarenhet har inte visat någon signifikant skillnad mellan äldre patienter vad gäller respons 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 vid behandling av barn har ej fastställts och administrering till barn rekommenderas därför inte (se avsnitt 5.1).

Nedsatt leverfunktion

Vinorelbin i standarddos 60 mg/m²/vecka kan ges till patienter med lindrig leversjukdom (bilirubin < 1,5 x ULN och ALAT och/eller ASAT mellan 1,5 och 2,5 x ULN). Till patienter med måttlig leversjukdom (bilirubin mellan 1,5 och 3 x ULN, oavsett ALAT- och ASAT-nivå) ska vinorelbin ges vid dosen 50 mg/m²/vecka. Administrering av vinorelbin till patienter med svår leversjukdom **rekommenderas inte, eftersom det inte finns tillräckligt med data om denna population för att farmakokinetik, effekt och säkerhet ska kunna fastställas (se avsnitt 4.4 och 5.2).**

Nedsatt njurfunktion

Eftersom den renala utsöndringen är låg föreligger inga farmakokinetiska skäl för att minska dosen av vinorelbin till patienter med njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Vinorelbin Orifarm mjuka kapslar får enbart administreras oralt.

Vinorelbine Orifarm-kapslarna ska sväljas hela med vatten utan att tuggas eller sugas på. Det rekommenderas att kapslarna intas med måltid.

För bruksanvisning/hantering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller någon annan vincaalkaloid, 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 < 1500/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

Varningar

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

Om patienten av misstag tuggat eller sugit på kapseln skall munnen sköljas, helst med fysiologisk koksaltlösning, eller alternativt med vatten.

Om en kapsel delas eller skadas, är det flytande innehållet i kapslarna skadligt vid kontakt med hud, slemhinnor och ögon. Skadade kapslar skall ej användas utan återlämnas till apoteket eller läkare för att förstöras enligt gällande anvisningar. Om kontakt med innehållet ändå sker ska området sköljas noggrant med fysiologisk koksaltlösning eller i andra hand vatten.

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

Vinorelbine Orifarm mjuk kapsel förknippas med högre incidens av illamående/kräkningar än infusionsvätskan. Primärprofylax med antiemetika rekommenderas.

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

Doseringen skall fastställas genom hematologiskt status.

- Om neutrofilantalet är under 1 500/mm³ och/eller trombocytantalet är under 100 000/mm³, skall 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/mm³, eller mer än en gång mellan 500 och 1 000/mm³ 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 endast om dosen tolereras (se avsnitt 4.2).

Om patienten uppvisar tecken eller symptom på infektion skall en omedelbar utredning genomföras.

Försiktighet

Särskild försiktighet ska iaktas vid förskrivning till patienter som haft ischemisk hjärtsjukdom (se avsnitt 4.8) eller patienter med dåligt allmäntillstånd.

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

Vaccin mot gula febern är specifikt kontraindicerat. Samtidig användning av andra levande försvagade vacciner rekommenderas inte. Försiktighet måste iaktas när vinorelbin kombineras med starka hämmare eller inducerare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5) och läkemedlet rekommenderas inte i kombination med fenytoin (i likhet med alla cytostatika) eller itrakonazol (i likhet med alla vinca-alkaloider).

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

- 60 mg/m² till patienter med lindrig leverfunktionsnedsättning (bilirubin <1,5x ULN, och ALT och/eller AST mellan 1,5 och 2,5 x ULN).
- 50 mg/m² till patienter med måttligt allvarlig leverfunktionsnedsättning (bilirubin mellan 1,5 och 3 x ULN, oavsett ALT- och AST-nivå)

Vinorelbins säkerhet och farmakokinetik förändrades inte hos dessa patienter vid de testade 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 4.1 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner gemensamma för alla cytostatika:

Orala antikoagulantia: På grund av den ökade trombosrisken i samband med tumörsjukdomar är behandling med antikoagulantia vanligt förekommande. Den höga intra-individuella variabiliteten i koagulationsbenägenhet vid sjukdom och risken för interaktioner mellan orala antikoagulantia och kemoterapi kräver en ökad monitorering av INR (International Normalised Ratio) i de fall det beslutas att behandla patienten med orala antikoagulantia.

Samtidig användning kontraindicerad:

Vaccin mot gula febern är kontraindicerat på grund av risk för fatal generaliserad vaccinsjukdom.

Samtidig användning rekommenderas inte:

Levande försvagade vacciner: Det finns risk för generaliserad vaccinsjukdom som kan vara dödlig. Risken är förhöjd hos immunosuppressiva patienter genom deras underliggande sjukdom. Användning av inaktiverade vacciner rekommenderas om möjligt (t ex poliomyelitis).

Fenytoin: risk för förvärrade kramper på grund av en minskning av den gastrointestinala absorptionen av fenytoin eller minskad effekt av det cytotoxiska läkemedlet på grund av att fenytoin orsakar ökad levermetabolism (som leder till minskade koncentrationer av vinorelbin i blod).

Samtidig användning som kräver övervägande:

Ciklosporin, takrolimus: Uttalad immunsuppression med risk för lymfoproliferation.

Interaktioner specifika för vinca-alkaloider:

Samtidig användning rekommenderas inte:

Itrakonazol: Risk för neurotoxicitet hos vinorelbin på grund av minskad levermetabolism orsakad av itrakonazol.

Samtidig användning som kräver övervägande:

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

Eftersom vinca-alkaloider är kända substrat för P-glykoprotein och eftersom det inte finns någon specifik studie, ska försiktighet iakttas om vinorelbin kombineras med starka modulatorer av denna membrantransportör.

Interaktioner specifika för vinorelbin:

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

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.

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

Då vinorelbin metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4, kan en kombination med starka hämmare av detta isoenzym (t ex ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, HIV-proteashämmare, klaritromycin, telitromycin) öka koncentrationen av vinorelbin i blod, och en kombination med starka inducerare av detta isoenzym (t ex rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbiturater, Johannesört) minska koncentrationen av vinorelbin i blod.

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

Tecken på en ökad incidens av neutropeni av 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 i ett 3-veckorsschema 22,5 mg/m² dag 1 och dag 8, i kombination med 1 000 mg lapatinib dagligen. Denna typ av kombination ska ges med försiktighet.

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.

Amning

Det är okänt om vinorelbin utsöndras i bröstmjolk. Vinorelbin är kontraindicerat under amning. Därför ska antingen behandlingen sättas ut eller amningen avslutas.

Fertilitet

Både män och kvinnor som är sexuellt aktiva måste använda ett säkert preventivmedel under behandlingen och i minst 3 månader efter behandlingen. Rådgivning angående konservering av sperma ska sökas innan behandlingen inleds eftersom det finns risk att vinorelbinbehandling orsakar irreversibel infertilitet.

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. Baserat på den farmakodynamiska profilen påverkar vinorelbin inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Med tanke på vissa biverkningar av läkemedlet (se avsnitt 4.8) måste dock försiktighet iaktas för patienter som behandlas med vinorelbin.

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 vinorelbin kapslar i den rekommenderade doseringen (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 har lagts till enligt MedDRA-klassificering under frekvensen ”Ingen känd frekvens”. Reaktionerna beskrevs genom användning av NCI CTCAE-kriterierna.

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 marknadsföring

Biverkningar rapporterade för vinorelbin mjuka kapslar:

Erfarenhet före marknadsföring:

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 efter marknadsföring:

Vinorelbin mjuk kapsel används som monoterapi eller i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel som cisplatin eller capecitabin.

De vanligast inrapporterade biverkningarna efter marknadsintroduktion berör följande organklasser: ”Blodet och lymfsystemet”, ”Magtarmkanalen” och ”Allmänna symtom och symtom på administreringsstället”. Denna information överensstämmer med erfarenheten före marknadsföring.

Infektioner och infestationer	Mycket vanliga: Bakteriella, virala eller svampinfektioner utan neutropeni med olika lokalisering, G1-4: 12,7%; G3-4: 4,4%. Vanliga:
--------------------------------------	--

	<p>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%.</p> <p>Ingen känd frekvens: Neutropen sepsis. Komplicerad septikemi, ibland med dödlig utgång.</p>
Blodet och lymfsystemet	<p>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 %.</p> <p>Vanliga: Neutropeni G4 associerad med feber över 38 °C inklusive febril neutropeni: 2,8 %.</p>
Metabolism och nutrition	<p>Ingen känd frekvens: Allvarlig hyponatremi.</p>
Psykiska störningar	<p>Vanliga: Insomnia: G1-2: 2,8%.</p>
Centrala och perifera nervsystemet	<p>Mycket vanliga: Neurosensoriska rubbningar: G1-2: 11,1 % vanligen begränsade till förlust av senreflexer och sällan allvarliga.</p> <p>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%.</p> <p>Mindre vanliga: Ataxi grad 3: 0,3%.</p> <p>Ingen känd frekvens: Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom.</p>
Ögon	<p>Vanliga: Synrubbningar: G1-2: 1,3%.</p>
Hjärtat	<p>Mindre vanliga: Hjärtsvikt och hjärtrytmrubbning.</p> <p>Ingen känd frekvens: Hjärtinfarkt hos patienter med hjärtbesvär i anamnesen eller kardiella riskfaktorer.</p>
Blodkärl	<p>Vanliga: Hypertension: G1-4: 2,5%; G3-4: 0,3%.</p>

	Hypotension: G1-4: 2,2%; G3-4: 0,6%.
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	<p>Vanliga: Dyspné: G1-4: 2,8%; G3-4: 0,3%. Hosta: G1-2: 2,8%.</p> <p>Ingen känd frekvens: Pulmonell embolism.</p>
Magtarmkanalen	<p>Mycket vanliga: Illamående: G1-4: 74,7% ; G3-4: 7,3%; Kräkningar: G1-4: 54,7%; G3-4: 6,3%, understödjande behandling (som perorala setroner) kan reducera förekomsten av illamående och kräkningar. Diarré: G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7%, Anorexi: G1-4: 38,6%; G3-4: 4,1%, Stomatit: G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9%, Buksmäta: 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%.</p> <p>Vanliga: Esofagit: G1-3: 3,8%; G3: 0,3%, Dysfagi: G1-2: 2,3%.</p> <p>Mindre vanliga: Paralytisk ileus: G3-4: 0,9% rapporterades (i undantagsfall fatalt). Behandlingen kan återupptas när tarmen återgått till normal motilitet.</p> <p>Ingen känd frekvens: Gastro-intestinal blödning.</p>
Lever och gallvägar	<p>Vanliga: Hepatiska rubbningar: G1-2: 1,3%.</p>
Hud och subkutan vävnad	<p>Mycket vanliga: Alopeci, vanligtvis av mild art, G1-2: 29,4% kan uppträda</p> <p>Vanliga: Hudreaktioner G1-2: 5,7%.</p>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<p>Vanliga: Artralgi inkluderande smärta i käken Myalgi: G1-4: 7 %, G3-4: 0,3%.</p>
Njurar och urinvägar	<p>Vanliga: Dysuri: G1-2: 1,6%, Andra genitourerala rubbningar: G1-2: 1,9%.</p>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<p>Mycket vanliga: Trötthet/sjukdomskänsla: G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5 %. Feber: G1-4: 13,0%, G3-4: 12,1%.</p>

	<p>Vanliga: Smärta inkluderande smärta vid tumörstället: G 1-4: 3,8%, G3-4: 0,6%. Frossa: G1-2: 3,8%.</p>
Undersökningar	<p>Mycket vanliga: Viktförlust: G1-4: 25%, G3-4: 0,3%.</p> <p>Vanliga: Viktökning: G1-2: 1,3%.</p>

Biverkningar med vinorelbin koncentrat för infusion:

Vissa biverkningar har observerats med vinorelbin koncentrat för infusion före och efter marknadsföring, vilka inte rapporterats för vinorelbin mjuka kapslar. För att tillhandahålla fullständig information och ytterligare belysa säkerheten för vinorelbin mjuka kapslar presenteras dessa biverkningar nedan:

Infektioner och infestationer	<p>Mindre vanliga: Septikemi (i mycket sällsynta fall fatalt).</p>
Immunsystemet	<p>Ingen känd frekvens: Systemiska allergiska reaktioner såsom anafylaxi, anafylaktisk chock och anafylaktoida reaktioner.</p>
Endokrina systemet	<p>Ingen känd frekvens: Onormal utsöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH).</p>
Centrala och perifera nervsystemet	<p>Ingen känd frekvens: Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom.</p>
Hjärtat	<p>Sällsynta: Ischemisk hjärtsjukdom såsom angina pectoris, övergående EKG-förändringar, hjärtinfarkt, ibland dödlig.</p>
Blodkärl	<p>Mindre vanliga: Flush och perifer kyla.</p> <p>Sällsynta: Allvarlig hypotoni, kollaps.</p>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<p>Mindre vanliga: Bronkospasm kan inträffa liksom med andra vinca-alkaloider.</p> <p>Sällsynta: Interstitiell pneumopati har rapporterats, särskilt hos patienter som behandlas med vinorelbin i kombination med mitomycin.</p> <p>Ingen känd frekvens: Pulmonell embolism.</p>
Magtarmkanalen	<p>Sällsynta: Pankreatit.</p>

Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens: Hudhyperpigmentering (Serpentine Supravenous Hyperpigmentation).
--------------------------------	---

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

Hantering:

Generell symptomatisk behandling tillsammans med blodtransfusion, tillväxtfaktorer 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: Cytostatika och immunmodulerande medel, vinca-alkaloider och -analoger, ATC-kod: L01C A04

Vinorelbin är ett antineoplastiskt läkemedel av vinca-alkaloidfamiljen, men till skillnad från alla andra vinca-alkaloider har vinorelbins catharantindel modifierats. På molekylärnivå 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.

Vinorelbins säkerhet och effekt hos pediatrika patienter har inte fastställts. Kliniska data från två enarmade fas II-studier med intravenöst vinorelbin som gavs till 33 respektive 46 pediatrika 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 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

Vinorelbin metaboliseras främst via CYP3A4-isoform av cytokrom P450. Alla metaboliter har identifierats och ingen är aktiv utom 4-O-deacetylvinorelbin, som är den viktigaste 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 ALT och/eller AST 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 ALT- och AST-nivå). 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. Eftersom äldre patienter är svaga ska dock försiktighet iaktas när dosen av vinorelbin mjuka kapslar ökas (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Ett starkt samband har visats mellan blodexponering och reducering av leukocyter och granulocyter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagen och karcinogen potential

Vinorelbin inducerar kromosomförändringar, men är inte mutagent i Ames test. Vinorelbins inverkan på kärnspolen kan leda till felaktig distribution av kromosomer. I djurstudier administrerades vinorelbin intravenöst och inducerade aneuploidi och polyploidi. Därför kan det antas att vinorelbin kan ha en mutagen effekt (tecken på aneuploidi) också i människa.

Resultaten från karcinogenicitetsstudier, där vinorelbin gavs intravenöst varannan vecka för att undvika toxiska effekter, var negativa.

Reproduktionstoxicitet

I reproduktionsstudier på djur uppvisade vinorelbin embryofetal toxicitet och teratogenicitet. Nivån där ingen effekt observerades hos råttor var 0,26 mg/kg var tredje dag. Efter perinatal och postnatal administrering hos råttor vid intravenösa doser på 1,0 mg/kg var tredje dag observerades minskad viktökning hos ungarna upp till de sju första levnadsveckorna.

Farmakologisk säkerhet

Ingen hemodynamisk effekt observerades hos hundar som fick vinorelbin vid maximalt tolererad dos, 0,75 mg/kg. Vissa mindre, icke-signifikanta repolariseringsstörningar kunde dock observeras, liksom med andra testade vinca-alkaloider.

Ingen effekt observerades på hjärtkärlsystemet hos apor som fick upprepade doser av vinorelbin vid dosen 2 mg/kg i 39 veckor.

Akut toxicitet hos djur

Symtom på överdos hos försöksdjur omfattade håravfall, onormalt beteende (trötthet, dåsighet), lunglesioner, viktnedgång och olika grader av benmärgshypoplasi.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Lösning i kapseln:

Makrogol 400
Polysorbat 80
Vatten, renat.

Kapselskal:

20 mg:
Gelatin
Sorbitol, flytande, partiellt dehydratiserad
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Vatten, renat
Triglycerider, medellångkedjiga.

30 mg:

Gelatin
Sorbitol, flytande, partiellt dehydratiserad
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Vatten, renat
Triglycerider, medellångkedjiga.

80 mg

Gelatin
Sorbitol, flytande, partiellt dehydratiserad
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Vatten, renat
Triglycerider, medellångkedjiga.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC-Alu-blister med barnsäkert papperslager.
Förpackningsstorlek: 1 mjuk kapsel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Av säkerhetsskäl ska alla överblivna kapslar återlämnas till sjukhus eller apotek för omhändertagande enligt lokala bestämmelser för cytostatika.

Försiktighetsåtgärder, se avsnitt 4.4.

Öppningsanvisning av blisterkartan:

1. Klipp itu blisterkartan längs den svarta streckade linjen.
2. Dra av den mjuka plastfolien
3. Tryck ut kapseln genom aluminiumfolien

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 35841
30 mg: 35842
80 mg: 35843

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.04.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.01.2024