

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vinorelbine Accord 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää vinorelbiniinitartraattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa vinorelbiniä.

Yksi 1 ml:n injektiopullo sisältää vinorelbiniinitartraattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa vinorelbiniä.

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää vinorelbiniinitartraattia määrän, joka vastaa 50 mg:aa vinorelbiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai vaaleankellertävä liuos, jossa on ei ole näkyviä hiukkasia.

pH noin 3,0–4,0 ja osmolaliteetti noin 30–40 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vinorelbini on tarkoitettu aikuisille:

- monoterapiana metastasoituneen rintasyövän (vaihe 4) hoitoon, kun antrasykliiniä ja taksaania sisältävä solunsalpaajahoito on epäonnistunut tai ei sovi potilaalle
- ei-pienisoluisen keuhkosyövän (vaiheet 3 ja 4) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Vinorelbini on annettava solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Monoterapiassa tavallinen annos on 25–30 mg/m² kerran viikossa. Yhdistelmähoidossa muiden solunsalpaajien kanssa annetaan yleensä tavallinen annos (25–30 mg/m²), mutta antokertoja harvennetaan, esim. joka kolmas viikko päivinä 1 ja 5 tai joka kolmas viikko päivinä 1 ja 8 hoitosuunnitelman mukaan.

Metastasoitunut rintasyöpä

Tavallinen annos on 25–30 mg/m² kerran viikossa.

Suurin siedetty annos yhtä antokertaa kohti: 35,4 mg/m² (kehon pinta-ala).

Suurin kokoanisannos yhtä antokertaa kohti: 60 mg.

Iäkkäät:

Kliinisen kokemuksen perusteella merkittäviä eroja iäkkäiden potilaiden vastetasossa ei ole havaittu, vaikkakaan joidenkin potilaiden suurempaa herkkyyttä ei voida sulkea pois. Iällä ei ole vaikutusta

vinorelbiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Annoksen muuttaminen:

Vinorelbiini metaboloituu ja poistuu pääasiassa maksan kautta; vain 18,5 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia vinorelbiinin annoksen pienentämissuosituksia ei ole olemassa, koska vaikuttavan aineen metabolian muuttumisen vaikutuksesta sen farmakodynamiikkaan ei ole käytettävissä tutkimustietoja.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta ei muuta vinorelbiinin farmakokinetiikkaa. Varotoimena kuitenkin suositellaan annoksen pienentämistä 20 mg:aan/m² ja huolellista hematologisten parametrien seurantaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Vinorelbiiniannoksen pienentämiselle ei ole farmakokineettisiä perusteita hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Pediatriiset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole osoitettu eikä antoa lapsille siksi suositella.

Antotapa

Vain laskimoon. Ehdottomasti vain infuusiona laskimoon asianmukaisen laimennuksen jälkeen. Selkäydinnesteeseen anto on vasta-aiheista.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa ja muusta käsittelystä.

Vinorelbine Accord voidaan antaa hitaana bolusinjektiona (6–10 minuuttia) sen jälkeen, kun se on laimennettu 20–50 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Vinorelbine Accord voidaan antaa myös nopeana infuusiona (20–30 minuuttia) sen jälkeen, kun se on laimennettu 125 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.

- Lääkkeen annon jälkeen laskimo on aina huuhdeltava infundoimalla vähintään 250 ml fysiologista natriumkloridiliuosta.

4.3 Vasta-aiheet

- Selkäydinnesteeseen anto on vasta-aiheista.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille vinka-alkaloideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Neutrofiilisten granulosyyttien määrä < 1 500/mm³ tai vakava, tämänhetkinen tai äskettäin (kahden viikon sisällä) sairastettu infektio.
- Trombosyyttien määrä alle 100 000/mm³.
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Eritysisvaroitukset

Vinorelbiini on annettava solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Vinorelbiinia saa antaa vain laskimoon.

Suurin Vinorelbine Accord -valmisteen antoon liittyvä riski on hematopoieettisen järjestelmän esto, joten perusteellinen hematologinen seuranta hoidon aikana on tarpeen (kunkin antokerran ensimmäisenä päivänä on määritettävä hemoglobiinitaso sekä trombosyyttien, neutrofiilien ja leukosyyttien määrä).

Annosta rajoittava haittavaikutus on useimmiten neutropenia. Vaikutus ei ole kumulatiivinen. Neutrofiilien määrä on pienimmillään 7–14 päivää annon jälkeen, ja arvo korjautuu nopeasti 5–7 päivän kuluessa. Jos neutrofiilimäärä on alle $1\,500/\text{mm}^3$ ja/tai trombosyyttimäärä on alle $100\,000/\text{mm}^3$, hoitoa on lykättävä, kunnes veriartot ovat normalisoituneet.

Jos potilaalla ilmenee infektiota viittaavia merkkejä tai oireita, potilaan tila tulee tutkia viipymättä.

Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Erityinen varovaisuus on tarpeen, jos lääkevalmistetta määrätään potilaille, joilla on anamneesissa iskeeminen sydänsairaus (ks. kohta 4.8).

Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta ei muuta vinorelbiniin farmakokinetiikkaa. Annoksen muuttaminen tälle potilasryhmälle, ks. kohta 4.2.

Koska erittyminen munuaisten kautta on vähäistä, Vinorelbine Accord -annoksen pienentämiselle ei ole farmakokineettisiä perusteita hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Ks. kohta 4.2.

Vinorelbine Accord -valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti sädehoidon kanssa, jos maksa kuuluu sädetettävään alueeseen.

Tämä lääkevalmiste on erityisesti vasta-aiheinen keltakuumerokotteen kanssa eikä sen samanaikaista käyttöä muiden elävien heikennettyjen rokotteiden kanssa suositella.

Vinorelbine Accord -valmisteen anto yhdessä CYP3A4:n induktoreiden kanssa edellyttää varovaisuutta (ks. kohta 4.5 – Vinorelbiniin ominaiset yhteisvaikutukset). Samanaikaista käyttöä fenytoiiniin (ja kaikkien muiden solunsalpaajien) ja itakonatsolin (ja kaikkien muiden vinka-alkaloidien) kanssa ei suositella.

Valmisteen joutumista silmiin on ehdottomasti vältettävä, sillä seurauksena saattaa olla vaikea ärsytys tai jopa sarveiskalvon haavautuminen, jos lääkettä ruiskutetaan paineella. Jos valmistetta joutuu silmiin, silmät on huuhdeltava välittömästi 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml) ja on otettava yhteys silmälääkäriin.

Bronkospasmin välttämiseksi – erityisesti, jos vinorelbiniä käytetään yhdessä mitomysiini C:n kanssa – on harkittava asianmukaisia varotoimia. Avohoidossa hoidettavia potilaita on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, jos ilmenee hengenahdistusta.

Interstitiaalista keuhkosairautta on havaittu useammin japanilaisessa väestössä. Siksi erityistä tarkkaavaisuutta on noudatettava hoidettaessa tätä väestöryhmää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kaikille solunsalpaajille yhteiset yhteisvaikutukset:

Kasvaimiin liittyvän suurentuneen tromboosiriskin vuoksi veren hyytymistä ehkäisevän hoidon käyttö on yleistä. Jos potilas saa veren hyytymistä ehkäisevää hoitoa, INR-arvoa on seurattava aiempaa tiheämmin sairauksien aikaisen veren hyytymiskyvyn suuren yksilöiden välisen vaihtelevuuden takia sekä oraalisten veren hyytymistä ehkäisevien lääkkeiden ja syöpälääkkeiden mahdollisten yhteisvaikutusten takia.

- Samanaikainen käyttö vasta-aiheista:

keltakuumerokote: fataalin yleissairauden riski (ks. kohta 4.3).

- Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Elävät heikennetyt rokotteet (keltakuumerokote, ks. kohta ”Samanaikainen käyttö vasta-aiheista”): mahdollisesti fataalin yleissairauden riski. Riski on suurempi potilailla, joiden immuunivaste on jo heikentynyt perussairaudesta. Jos mahdollista, suositellaan inaktivoitua rokotteen käyttöä (poliomyeliitti). Ks. kohta 4.4.

Fenytoiini: kouristusten pahenemisriski, mikä johtuu solunsalpaajan aiheuttamasta fenytoiinin heikentyneestä imeytymisestä ruoansulatuskanavasta, tai toksisuuden lisääntymisen vaara tai solunsalpaajan tehon häviäminen, mikä johtuu siitä, että fenytoiini kiihdyttää solunsalpaajien metaboliaa maksassa.

- Samanaikainen käyttö harkiten:

Siklosporiini, takrolimuusi: liiallisen immunosuppression ja siihen liittyvän lymfoproliferaation vaara.

Vinka-alkalodeille ominaiset yhteisvaikutukset:

- Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Itrakonatsoli: lisääntyneen neurotoksisuuden vaara, mikä johtuu siitä, että itraconatsoli vähentää vinka-alkaloidien metaboliaa maksassa.

- Samanaikainen käyttö harkiten:

Mitomysiini C: bronkospasmin ja hengenahdistuksen suurentunut riski. Harvinaisissa tapauksissa on havaittu interstitiaalista keuhkosairautta.

Koska vinka-alkaloidien tiedetään oleva P-glykoproteiinin substraatteja eikä erityisiä tutkimuksia ole tehty, varovaisuus on tarpeen, kun Vinorelbine Accord -valmistetta annetaan yhdessä tämän kalvokuljettajan voimakkaiden muuntajien kanssa. Tämän kuljettajaproteiinin estäjien (esim. ritonaviiri, klaritromysiini, siklosporiini, verapamiili, kinidiini) tai induktorien (esim. ks. CYP3A4:n induktoreiden luettelo) samanaikainen käyttö voi vaikuttaa vinorelbiniinipitoisuuteen.

Vinorelbiniin ominaiset yhteisvaikutukset:

Vinorelbiniin ja muiden luuydintoksisiksi tiedettyjen lääkkeiden samanaikainen käyttö voi pahentaa myelosuppressiivisia haittavaikutuksia.

Koska Vinorelbine Accord metaboloituu lähinnä CYP3A4-entsyymien kautta, sen antaminen samanaikaisesti tämän isoentsyymien vahvojen estäjien (esimerkiksi ketokonatsoli, itraconatsoli, HIV-proteasiinin estäjät, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni) kanssa voi suurentaa vinorelbiniin pitoisuuksia seerumissa, kun taas sen antaminen samanaikaisesti tämän isoentsyymien vahvojen induktorien (esimerkiksi rifampisiini, fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsipiini, mäkikuisma) kanssa voi pienentää vinorelbiniin pitoisuuksia seerumissa.

Vinorelbine Accord -valmisteen ja sisplatiinin antaminen yhdessä ei muuta kummankaan farmakokinetiikkaa eri hoitokuureissa. Vinorelbine Accord -valmisteen ja sisplatiinin yhteiskäytössä granulosityopeniaa esiintyy kuitenkin useammin kuin käytettäessä pelkkää Vinorelbine Accord -valmistetta.

Yhdessä vaiheen I kliinisessä tutkimuksessa asteen 3 tai 4 neutropenian esiintymistiheyden arvioitiin lisääntyneen, kun vinorelbiniä ja lapatinibia annettiin laskimoon. Tässä tutkimuksessa vinorelbiniin suositeltu annos oli 22,5 mg/m² 3 viikon välein päivinä 1 ja 8 yhdessä päivittäisen lapatinibin (1 000 mg) kanssa. Tämäntapaisen yhdistelmän annossa on oltava varovainen.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole riittävästi tietoja vinorelbiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu alkiotoksisuutta ja teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Eläimillä tehtyjen tutkimusten tulosten ja lääkkeen farmakologisen vaikutuksen perusteella valmisteen epäillään aiheuttavan vakavia syntymävikoja, jos sitä annetaan raskauden aikana.

Vinorelbiini on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Naiset eivät saisi tulla raskaaksi vinorelbiinihoidon aikana.

Jos hoidon osoitetaan olevan elintärkeä, raskaana olevan potilaan hoidosta ja lapsen kohdistuvista haitallisista vaikutuksista on neuvoteltava lääkärin kanssa.

Jos raskaus alkaa hoidon aikana, perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuutta on harkittava.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan sen päätyttyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö valmiste ihmisen rintamaitoon. Vinorelbiinin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläintutkimuksissa. Imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois, joten imetys on lopetettava ennen vinorelbiinihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Vinorelbiinilla voi olla genotoksinen vaikutus. Siksi vinorelbiinihoitoa saavia miehiä neuvotaan välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja kuuden kuukauden (vähintään kolmen kuukauden) ajan hoidon jälkeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan sen päätyttyä. miehelle on syytä antaa siittiöiden talteenottamista koskevaa neuvontaa ennen hoitoa, sillä vinorelbiinihoito saattaa aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkkeen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu, mutta vinorelbiinin farmakodynaamisten vaikutusten perusteella sillä ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vinorelbiinihoitoa saavien potilaiden on kuitenkin noudatettava varovaisuutta ja otettava huomioon jotkin lääkkeen haittavaikutukset.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joita on raportoitu esiintyneen useammin kuin yksittäisissä tapauksissa, on luokiteltu alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaisesti. Esiintymistiheydet määritetään seuraavasti MedDRA-luokituksen ja elinjärjestelmän mukaan: hyvin yleinen ($\leq 1/10$), yleinen ($\leq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\leq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\leq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat luuydinloma ja neutropenia, anemia, neurologiset häiriöt, ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus ja siihen liittyen pahoinvointi, oksentelu, suutulehdus ja ummetus, tilapäisesti suurentuneet maksa-arvot, hiustenlähtö ja paikallinen laskimotulehdus.

Markkinoille tulon jälkeen ja kliinisissä tutkimuksissa raportoidut muut haittavaikutukset on esitetty MedDRA-luokituksen mukaan esiintymistiheydellä *Tuntematon*.

Yksityiskohtaiset tiedot haittavaikutuksista:

Haittavaikutukset on raportoitu WHO:n luokituksen mukaan (aste 1 = G1, aste 2 = G2, aste 3 = G3, aste 4 = G4, aste 1–4 = G1–4, aste 1–2 = G1–2, aste 3–4 = G3–4).

Infektiot

Yleinen: bakteeri-, virus- tai sieniperäinen infektio kehon eri osissa (hengitysteissä, virtsateissä, ruoansulatuskanavassa jne.), lievistä kohtalaiseen ja yleensä sopivalla hoidolla korjautuva.

Melko harvinainen: vaikea sepsis ja joskus muu elinhäiriö, verenmyrkytys.

Hyvin harvinainen: komplisoitunut, joskus kuolemaan johtava verenmyrkytys.

Tuntematon: neutropeeninen sepsis, neutropeeninen infektio G3–4.

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: luuydinlama, joka johtaa pääasiassa neutropeniaan (G3: 24,3 %; G4: 27,8 %), joka korjautuu 5–7 päivän kuluessa, ei-kumulatiivinen ajan myötä, anemia (G3–4: 7,4 %).

Yleinen: trombosytopenia (G3–4: 2,5 %), harvoin vakava.

Tuntematon: kuumeinen neutropenia, pansytopenia, leukopenia G1–4.

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: systeemiset allergiset reaktiot, kuten anafylaksia, anafylaktinen sokki tai anafylaktoidit reaktiot.

Umpieritys

Tuntematon: antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinainen: vaikea hyponatremia.

Tuntematon: ruokahaluttomuus.

Hermosto

Hyvin yleinen: neurologiset häiriöt (G3–4: 2,7 %) mukaan lukien syvien jänne-refleksien häviäminen. Alaraajojen heikkoutta on raportoitu pitkäaikaisen solunsalpaajahoidon jälkeen.

Melko harvinainen: vaikea parestesia, johon liittyy sensorisia ja motorisia oireita. Nämä vaikutukset ovat yleensä palautuvia.

Tuntematon: päänsärky, heitehuimaus, ataksia.

Sydän

Harvinainen: iskeeminen sydänsairaus (angina pectoris, joskus kuolemaan johtava sydäninfarkti).

Hyvin harvinainen: takykardia, sydämentykytys ja sydämen rytmihäiriöt.

Tuntematon: sydämen vajaatoiminta.

Verisuonisto

Melko harvinainen: valtimohypotensio, valtimohypertensio, punoitus ja raajojen kylmyys.

Harvinainen: vaikea hypotensio, kollapsi.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: hengenahdistusta ja keuhkoputkien supistumista voi ilmetä Vinorelbine Accord -hoidon, kuten muidenkin vinka-alkaloidien, käytön yhteydessä.

Harvinainen: joskus kuolemaan johtavaa interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu.

Tuntematon: yskä G1–2, joskus kuolemaan johtava äkillinen hengitysvajausoireyhtymä.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: suutulehdus (G1–4: 15 % Vinorelbine Accord monoterapiassa), pahoinvointi ja oksentelu (G1–2: 30,4 %; G3–4: 2,2 %), pahoinvointilääkkeet voivat vähentää näiden esiintymistä, pääoire on ummetus (G3–4: 2,7 %), joka harvoin etenee paralyttiseksi ileukseksi, kun Vinorelbine Accord annetaan monoterapiana (G3–4: 4,1 %) ja yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa.

Yleinen: ripuli, yleensä lievä tai keskivaikea.

Harvinainen: paralyttinen ileus – hoitoa voidaan jatkaa, kun suolen toiminta on palautunut normaaliksi. Haimatulehdistusta on raportoitu.

Tuntematon: ruoansulatuskanavan verenvuoto, vaikea ripuli, vatsakipu.

Maksa ja sappi

Hyvin yleinen: maksa-arvojen tilapäistä suurenemista (G1–2) ilman kliinisiä oireita (ASAT 27,6 %:lla ja ALAT 29,3 %:lla).

Tuntematon: maksahäiriö.

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleinen: hiustenlähtö, yleensä lievä (G3–4: 4,1 % Vinorelbine Accord ainoana solunsalpaajana).

Harvinainen: yleistyneitä ihoreaktioita on raportoitu Vinorelbine Accord -valmisteen käytössä.

Tuntematon: käsi-jalkaoireyhtymä.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: nivelkipu, leukakipu mukaan lukien, lihaskipu.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: injektiokohdan reaktiot, joita voivat olla eryteema, polttava kipu, laskimon värjäytyminen ja paikallinen laskimotulehdus (G3–4: 3,7 % Vinorelbine Accord ainoana solunsalpaajana).

Yleinen: Vinorelbine Accord -hoitoa saaneet potilaat ovat ilmoittaneet voimattomuudesta, väsymyksestä, kuumeesta, eri puolilla kehoa esiintyvistä kivusta, mukaan lukien rintakipu ja kipu kasvaimen alueella.

Harvinainen: paikallista nekroosia on raportoitu. Laskimonsisäisen neulan tai katetrin sijoittaminen oikein ja laskimon runsas huuhtelu bolusinjektion jälkeen voivat vähentää näitä vaikutuksia.

Tuntematon: vilunväreet G1–2.

Tutkimukset:

Tuntematon: painonlasku.

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

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Vinorelbine Accord -valmisteen yliannostus voi aiheuttaa luuytimen hypoplasiaa, ja siihen voi liittyä infektio, kuumetta ja suolen lomaantumisen.

Ensihoito

Hoitona annetaan ensiapua sekä verensiirto ja laajakirjoisia antibiootteja lääkärin harkinnan mukaan.

Antidootti

Vinorelbine Accord -valmisteen yliannostukseen ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet, kasviaikaloidit ja muut luonnontuotteet, ATC-koodi: L01CA04

Vinorelbiini on vinka-alkaloidien ryhmään kuuluva antineoplastinen vaikuttava aine, mutta muista vinka-alkaloideista poiketen sen katarantiiniosaa on muutettu rakenteellisesti. Molekyylitasolla vinorelbiini vaikuttaa tubuliinin dynaamiseen tasapainoon solun mikrotubulusjärjestelmässä. Vinorelbiini estää tubuliinin polymerisaatiota ja sitoutuu ensisijaisesti mitoottisiin mikrotubuluksiin; aksonimikrotubuluksiin se vaikuttaa vasta suurina pitoisuuksina. Vinorelbiinin tubuliinia spiraloiva vaikutus on vähäisempi kuin vinkristiinillä. Vinorelbiini estää mitoosin G2-M-vaihetta ja aiheuttaa solukuoleman interfaasivaiheessa tai seuraavassa mitoosissa.

Vinorelbiinin turvallisuutta ja tehoa pediatrien potilaiden hoidossa ei ole vielä täysin varmistettu. Merkittävää kliinistä vaikutusta ei havaittu vaiheen II tutkimuksissa, jossa annettiin laskimonsisäistä vinorelbiinia 30–33,75 mg/m² 3 viikon välein päivinä 1 ja 8 joka tai 8 viikon välein kerran viikossa 6 viikon ajan 33 ja 46 potilaalle, joilla oli uusiutuneita kiinteitä kasvaimia, mukaan lukien rabdomyosarkooma, muun pehmytkudoksen sarkooma, Ewingin sarkooma, liposarkooma, fibrosarkooma, keskushermoston syöpä, osteosarkooma, neuroblastooma. Toksisuudessa ei ollut eroa verrattuna aikuisilla havaittuun toksisuuteen (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Vinorelbiinin farmakokineettiset parametrit on määritetty verestä.

Jakautuminen

Vakaan tilan jakaantumistilavuus on suuri, keskimäärin 21,2 l/kg⁻¹ (vaihteluväli: 7,5–39,7 l/kg⁻¹), merkinä laajamittaisesta jakaantumisesta kudoksiin.

Vinorelbiinia sitoutuu plasmaproteiineihin vain vähän (13,5 %), mutta sitoutuminen verisoluihin on voimakasta; 78 % vereen sitoutuneesta vinorelbiinista liittyy trombosyytteihin ja 4,8 % lymfosyytteihin.

Vinorelbiinia kertyy merkittävästi keuhkoihin, ja keuhkobiopsiamateriaalista on mitattu yli 300-kertaisia pitoisuuksia plasmaan verrattuna. Vinorelbiinia ei ole todettu keskushermostossa.

Biotransformaatio

Kaikki vinorelbiinin metaboliitit muodostuvat sytokromin P450 CYP3A4 -isoformin välityksellä. Tästä poikkeuksena on 4-O-deasetyylivinorelbiini, joka todennäköisesti muodostuu karboksyyliesteriästen välityksellä. 4-O-deasetyylivinorelbiini on ainut aktiivinen metaboliitti ja tärkein veressä todettava.

Sulfaatti- tai glukuronikonjugaatteja ei ole todettu.

Eliminaatio

Vinorelbiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia. Puhdistuma verestä on nopeaa, lähellä maksan verenvirtausnopeutta ja keskimäärin 0,72 l/h⁻¹/kg⁻¹ (vaihteluväli 0,32–1,26 l/h⁻¹/kg⁻¹).

Vain vähäinen määrä lääkettä eliminoituu munuaisten kautta (alle 20 % laskimonsisäisestä annoksesta) lähinnä emäyhdisteenä.

Sekä metaboliitit että muuttumaton vinorelbiini (tärkein todettu yhdiste) eliminoituvat enimmäkseen sapessa.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia vinorelbiinin metaboliaan ei ole tutkittu.

Annoksen pienentäminen munuaistoiminnan heikentymisen takia ei ole kuitenkaan aiheellista, sillä

vinorelbiinia eliminoituu vain vähän munuaisten kautta.

Maksan vajaatoiminnan vaikutuksesta vinorelbiinin farmakokinetiikkaan on tehty ensimmäinen tutkimus. Tässä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, joiden rintasyöpä oli metastoitunut maksaan, todettiin, että vinorelbiinin keskimääräinen puhdistuma muuttui vasta, kun yli 75 % maksasta oli affisioitunut.

Rintasyöpäpotilaille, joilla oli maksan vajaatoiminta, tehtiin vaiheen I farmakokineettinen tutkimus säädetyin annoksin: 6 potilaalle, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiini < 2 x yli normaalirajan ja transaminaasit < 5 x yli normaalirajan) annettiin vinorelbiinia enintään 25 mg/m², sekä 8 potilaalle, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (bilirubiini > 2 x yli normaalirajan ja/tai transaminaasit > 5 x yli normaalirajan), annettiin vinorelbiinia enintään 20 mg/m². Vinorelbiinin keskimääräinen puhdistuma näissä kahdessa potilasryhmässä oli samaa luokkaa kuin potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali. Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta ei siis muuta vinorelbiinin farmakokinetiikkaa. Varotoimena kuitenkin suositellaan annoksen pienentämistä 20 mg:aan/m² ja huolellista hematologisten parametrien seurantaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Iäkkäät potilaat: Ei-pienisoluista keuhkosityöpää (NSCLC) sairastaville iäkkäille potilaille (≤ 70 vuotta) tehty Vinorelbine Accord -tutkimus osoitti, ettei ikä vaikuta vinorelbiinin farmakokinetiikkaan. Vinorelbine Accord -annosta on kuitenkin suurennettava varoen, koska iäkkäät potilaat ovat hauraita (ks. kohta 4.2).

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Veren altistumisen ja toisaalta leukosyyttien tai PMN:n vähentymisen välillä todettiin voimakas assosiaatio.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä rajoittava toksisuus on luuydinlama. Eläinkokeissa vinorelbiini aiheutti aneuploidiaa ja polyploidiaa.

Voidaan olettaa, että vinorelbiini saattaa aiheuttaa genotoksisia vaikutuksia myös ihmisissä (aneuploidian ja polyploidian kehittyminen).

Karsinogeenisiä vaikutuksia hiirillä ja rotilla ei tutkimuksissa havaittu, mutta kokeissa käytettiin vain pieniä annoksia.

Eläimillä suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa vinorelbiinin on todettu olevan hoitoannoksia pienemmillä annoksilla toksinen sekä alkiota että sikiötä kohtaan. Nämä vaikutukset ilmenivät esimerkiksi kohdunsisäisen kasvun estymisenä ja luutumisen viivästymisenä. Teratogeenisuutta (nikamien yhteenkasvua ja kylkiluiden puuttumista) havaittiin emoille toksisilla annoksilla. Lisäksi spermatogeneesi ja eturauhasen ja rakkularauhasten erityis olivat heikentyneet, mutta rottien hedelmällisyys ei ollut heikentynyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

- Vinorelbine Accord -valmistetta ei saa laimentaa emäksisillä liuksilla (saostumisriskin vuoksi).
- Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta.

Kestoaika laimentamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen, ellei avaamis-/laimentamistapa sulje pois mikrobikontaminaation riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, ovat säilytys ja käyttöolosuhteet käyttäjän vastuulla.

Ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Vinorelbine Accord on pakattu tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettuun injektiopulloon, jossa on bromobutyylimikromitullppa ja sininen irti napsautettava alumiinikorkki.

Vinorelbine Accord -valmistetta on saatavana seuraavina kokoina:

1 injektiopullo 1 ml

1 injektiopullo 5 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Vain koulutettu henkilökunta saa suorittaa Vinorelbine Accord -valmisteen valmistelun ja antamisen. Varotoimia on noudatettava, ettei henkilöstöä altisteta valmisteelle raskauden aikana.

Henkilökunnan on käytettävä sopivia silmäsuojuksia, kertakäyttöisiä käsineitä, kasvomaskia ja kertakäyttöistä esiliinaa. Ruiskut ja infuusiosarjat on koottava huolellisesti vuotojen välttämiseksi (Luer-lock-liitäntöjen käyttöä suositellaan). Kuonaeritteitä ja oksennusta on käsiteltävä varoen. Roiskeet ja vuodot on pyyhittävä pois. Lääkkeen joutumista silmiin on ehdottomasti vältettävä. Jos liuosta on joutunut silmiin, ne on huuhdeltava välittömästi fysiologisella natriumkloridiliuoksella.

Lääkkeen käsittelyn jälkeen kaikki sille altistuneet pinnat on puhdistettava huolellisesti, ja kädet ja kasvot on pestävä. Vinorelbine Accord -valmisteen ja kirkkaasta lasista valmistettujen injektiopullojen, PVC- tai vinyylisetaattipussien tai infuusiosarjan PVC-letkujen välillä ei ole mitään yhteensopimattomuuksia.

Vinorelbine Accord voidaan antaa hitaana bolusinjektiona (6–10 minuuttia) sen jälkeen, kun se on laimennettu 20–50 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.

Vinorelbine Accord voidaan antaa myös nopeana infusiona (20–30 minuuttia) sen jälkeen, kun se on laimennettu 125 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.

Lääkkeen annon jälkeen laskimo on aina huuhdeltava infusoimalla vähintään 250 ml fysiologista natriumkloridiliuosta.

Vinorelbine Accord -valmisteen saa antaa vain laskimoon. On hyvin tärkeää varmistaa, että kanyyli on asetettu huolellisesti laskimoon ennen kuin injektio/infusio aloitetaan. Jos lääkettä joutuu ympäröivään kudokseen, tämä voi aiheuttaa voimakasta ärsytystä, jolloin lääkkeen antaminen on lopetettava, laskimo huuhdeltava fysiologisella natriumkloridiliuoksella ja jäljellä oleva annos annettava toiseen laskimoon. Jos ekstravasaatiota tapahtuu, voidaan potilaalle antaa heti laskimoon

glukokortikoideja flebiitin riskin välttämiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MT nr. 34203

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.05.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.12.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vinorelbine Accord 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 10 mg vinorelbin (som vinorelbintartrat)

En injektionsflaska à 1 ml innehåller 10 mg vinorelbin (som tartrat)

En injektionsflaska à 5 ml innehåller 50 mg vinorelbin (som tartrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

En klar, färglös till ljusgul lösning, fri från synliga partiklar. pH mellan cirka 3,0 och 4,0 och osmolalitet mellan 30 och 40 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vinorelbin är avsett för behandling av vuxna:

- Som monoterapi till patienter med metastaserad bröstcancer (stadium 4), hos vilka behandling med antracyklin- och taxaninnehållande kemoterapi har misslyckats eller inte är lämplig.
- Vid icke-småcellig lungcancer (stadium 3 eller 4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Vinorelbin måste administreras under övervakning av en läkare med erfarenhet av användning av kemoterapi.

Dosering

Icke-småcellig lungcancer

Vid monoterapi är den vanliga dosen 25-30 mg/m² en gång i veckan. Vid kombinationskemoterapi bibehålls normalt den vanliga dosen (25-30 mg/m²), medan administreringsfrekvensen är reducerad, t.ex. dag 1 och 5 var 3:e vecka eller dag 1 och 8 var 3:e vecka enligt behandlingsprotokoll.

Metastaserad bröstcancer

Den vanliga dosen är 25-30 mg/m² en gång i veckan.

Maximal tolererad dos per administrering: 35,4 mg/m² kroppsytta.
Maximal total dos per administrering: 60 mg.

Äldre:

Klinisk erfarenhet har inte visat några signifikanta skillnader i behandlingssvar hos äldre patienter, även om större känslighet hos vissa av dessa patienter inte kan uteslutas. Ålder förändrar inte vinorelbins farmakokinetik (se avsnitt 5.2).

Dosjustering:

Vinorelbins metabolism och clearance sker i huvudsak via levern: bara 18,5 % utsöndras oförändrat i urinen. Inga prospektiva studier som påvisar ett samband mellan förändrad metabolism av den aktiva substansen och dess farmakodynamiska effekter finns tillgängliga för att fastställa riktlinjer för minskning av vinorelbinsdosen till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Vinorelbins farmakokinetik förändras inte hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion. Som en säkerhetsåtgärd rekommenderas dock en nedsatt dos på 20 mg/m² och noggrann kontroll av blodparametrar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Det finns ingen farmakokinetisk grund för att minska vinorelbinsdosen hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt hos barn och ungdomar har inte fastställts och administrering rekommenderas således inte.

Administreringssätt

Endast för intravenöst bruk: Endast som intravenös injektion genom en infusions slang, efter lämplig spädning.

Intratekal användning är kontraindicerad.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Vinorelbine Accord kan administreras som långsam bolus (6-10 minuter) efter spädning i 20-50 ml natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller som en kort infusion (20-30 minuter) efter spädning i 125 ml natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning.

- Administrering ska alltid följas av en infusion med minst 250 ml natriumkloridlösning för injektion för att spola venen.

4.3 Kontraindikationer

- Intratekal administrering är kontraindicerad
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra vinkaalkaloider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Antal neutrofila granulocyter <1 500/mm³ eller allvarlig återkommande eller nylig infektion (inom 2 veckor)
- Trombocyttal under 100 000/mm³
- Amning (se avsnitt 4.6)

- Kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- I kombination med vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

Vinorelbin måste administreras under övervakning av en läkare med erfarenhet av användning av kemoterapi.

Vinorelbin får bara administreras intravenöst.

Eftersom hämning av det hematopoetiska systemet är den huvudsakliga risk som associeras med administrering av Vinorelbine Accord är noggrann kontroll av blodet nödvändig under behandling (fastställande av hemoglobinnivåer och trombocyt-, neutrofil- och leukocyttal, den första dagen av varje ny administrering).

De dosbegränsande biverkningarna är i huvudsak neutropeni. Denna effekt är inte kumulativ och nadir infaller mellan 7 och 14 dagar efter administrering och är snabbt reversibel inom 5 till 7 dagar. Om neutrofiltalet är under $1\ 500/\text{mm}^3$ och/eller trombocyttallet är under $100\ 000/\text{mm}^3$, ska behandlingen skjutas upp tills värdena återgår till det normala.

Om patienterna uppvisar tecken eller symtom som tyder på infektion bör en utredning omedelbart utföras.

Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskild försiktighet är nödvändig när detta läkemedel ordineras till patienter med ischemisk hjärtsjukdom i anamnesen (se avsnitt 4.8).

Vinorelbins farmakokinetik förändras inte hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion. Information om dosjustering hos den här specifika patientgruppen finns i avsnitt 4.2.

Eftersom njurclearance är liten finns ingen farmakokinetisk grund för att minska dosen av Vinorelbine Accord hos patienter med nedsatt njurfunktion. Se avsnitt 4.2.

Vinorelbine Accord får inte administreras samtidigt med strålbehandling om behandlingsområdet inkluderar levern.

Detta läkemedel är särskilt kontraindicerat när vaccin mot gula febern administreras. Samtidig användning av andra levande försvagade vacciner rekommenderas inte.

Administrering av Vinorelbine Accord med potenta CYP3A4-inducerare kräver försiktighet (se avsnitt 4.5 – Interaktioner specifika för vinorelbin). Samtidig användning av fenytoin (och alla andra cytotoxiska medel) och itraconazol (och alla andra vinkaalkaloider) rekommenderas inte.

All kontakt med ögonen måste undvikas eftersom det finns en risk för allvarlig irritation och till och med sår på hornhinnan om läkemedlet tillförs under tryck. Ögat ska omedelbart tvättas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning vid eventuell kontakt och en ögonläkare kontaktas.

För att minska risken för bronkospasm, speciellt vid samtidig användning med mitomycin C, bör lämpliga försiktighetsåtgärder övervägas. Icke-inneliggande patienter ska informeras att kontakta en läkare vid dyspné.

Interstitiell lungsjukdom har oftare rapporterats hos den japanska populationen. Således krävs särskild uppmärksamhet hos denna specifika population.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vanliga interaktioner med cytotoxiska medel:

På grund den ökade risken för tromboser vid tumörer är antikoagulationsbehandling vanlig. Den höga intraindividuell variationen hos koagulationsförmågan vid sjukdom och risken för interaktion mellan

perorala antikoagulantia och cytostatika kräver tätare kontroller av INR (International Normalised Ratio) om patienten måste behandlas med perorala antikoagulantia.

Samtidig användning kontraindicerad:

Vaccin mot gula febern: risk för dödlig systemisk sjukdom (se avsnitt 4.3)

Samtidig användning rekommenderas inte:

Levande försvagade vacciner (mot gula febern, se kontraindicerad samtidig användning): risk för eventuell dödlig systemisk sjukdom. Risken är förhöjd hos patienter som redan är immunsupprimerade på grund av den underliggande sjukdomen. Om möjligt rekommenderas användning av inaktiverade vacciner (poliomyelit). Se avsnitt 4.4.

Fenytoin: risk för försämring av krampanfall som en följd av minskningen av den gastrointestinala absorptionen av fenytoin av det cytotoxiska medlet eller risk för ökad toxicitet eller nedsatt effekt av det cytotoxiska medlet på grund av ökad levermetabolism orsakad av fenytoin.

Samtidig användning måste övervägas:

Ciklosporin, takrolimus: kraftig immunsuppression med risk för lymfoproliferation.

Interaktioner specifika för vinkaalkaloider:

Samtidig användning rekommenderas inte:

Itrakonazol: ökad neurotoxicitet av vinkaalkaloider som en följd av en minskning av deras levermetabolism.

Samtidig användning måste övervägas:

Mitomycin C: ökad risk för bronkospasm och dyspné. Det finns sällsynta rapporter om interstitiell lungsjukdom.

Eftersom vinkaalkaloider är kända substrat för P-glykoprotein och det inte finns några specifika studier krävs försiktighet när Vinorelbine Accord kombineras med starka modulatorer av denna membrantransportör. Samtidig användning med hämmare (t.ex. ritonavir, klaritromycin, ciklosporin, verapamil, kinidin) eller inducerare (se t.ex. lista med CYP3A4-inducerare) av detta transportprotein kan påverka koncentrationen av vinorelbin.

Interaktioner specifika för vinorelbin:

Kombinationen av Vinorelbine Accord och andra läkemedel med känd benmärgstoxicitet kan förvärra biverkningar av myelosuppressiva medel.

Eftersom CYP 3A4 är särskilt inblandat i metabolismen av Vinorelbine Accord, kan kombinationen med starka hämmare av detta isoenzym (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, hiv-proteashämmare, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon) öka serumkoncentrationerna av vinorelbin och kombinationen med potenta inducerare av detta isoenzym (t.ex. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, johannesört) kan minska serumkoncentrationerna av vinorelbin.

Kombinationen av Vinorelbine Accord och cisplatin visar att det inte finns någon gemensam interaktion mellan de farmakokinetiska parametrarna under olika behandlingscykler. Incidensen av granulocytopeni som associeras med administreringen av Vinorelbine Accord i kombination med cisplatin är dock högre än den som associeras med användningen av Vinorelbine Accord som monoterapi.

Kombination av intravenöst vinorelbin och lapatinib i en klinisk fas I-studie tydde på en ökad incidens av neutropeni av grad 3/4. I den här studien var den rekommenderade dosen intravenöst vinorelbin i ett 3-veckorsschema 22,5mg/m² dag 1 och dag 8 vid kombination med 1 000 mg lapatinib dagligen. Denna typ av kombination ska administreras med försiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data om användningen av vinorelbin hos gravida kvinnor är ofullständiga. Djurstudier har visat embryotoxicitet och teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Baserat på resultaten av djurstudier och den farmakologiska effekten av läkemedlet, misstänks det orsaka allvarliga missbildningar vid administrering under graviditet.

Vinorelbin är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3). Kvinnor ska inte bli gravida under behandling med vinorelbin.

Vid en vital indikation ska en medicinsk konsultation avseende risken för skadliga effekter för barnet äga rum vid behandling av en gravid patient.

Om kvinnan blir gravid under behandlingen ska man undersöka möjligheten till genetisk rådgivning.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling och tre månader efter avslutad behandling.

Amning

Det är okänt om läkemedlet utsöndras i bröstmjölk. Utsöndringen av vinorelbin i mjölk har inte studerats på djur. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas och amning måste därför avbrytas innan behandling med vinorelbin påbörjas (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Vinorelbin kan ha gentoxiska effekter. Därför ska män som behandlas med vinorelbin inte göra sin partner gravid under och upp till 6 månader (minst 3 månader) efter att behandlingen har upphört. Kvinnor i fertil ålder ska använda en effektiv preventivmetod under behandling och upp till 3 månader efter avslutad behandling. Råd om förvaring av sperma bör sökas före behandlingen eftersom det finns en risk för bestående sterilitet efter behandling med vinorelbin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekter på förmåga att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats, men baserat på den farmakokinetiska profilen påverkar inte vinorelbin förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet ska dock iaktas hos patienter som behandlas med vinorelbin, med tanke på vissa av läkemedlets biverkningar.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som rapporterats som fler än enstaka fall anges nedan efter organsystem och efter frekvens. Frekvenser definieras som mycket vanliga ($\leq 1/10$), vanliga ($\leq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\leq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\leq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data), enligt MedDRA:s frekvenskonvention och klassificerade efter organsystem.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är benmärgsdepression med neutropeni, anemi, neurologiska störningar, gastrointestinal toxicitet med illamående, kräkningar, stomatit och förstoppning, övergående förhöjda leverfunktionsvärden, alopeci och lokal flebit.

Ytterligare biverkningar som framkommit från erfarenheter efter godkännande för försäljning och i kliniska studier har lagts till enligt MedDRA:s klassificering och med *Ingen känd frekvens*.

Detaljerad information om biverkningar:

Biverkningar har beskrivits med WHO:s klassificering (grad 1=G1; grad 2=G2; grad 3=G3; grad 4=G4; grad 1-4= G1-4; grad 1-2=G1-2; grad 3-4=G3-4).

Infektioner och infestationer

Vanliga: bakterie-, virus- eller svampinfektioner på olika ställen (andningsvägar, urinvägar,

magtarmkanal); lätta till måttliga och vanligtvis reversibla med lämplig behandling.

Mindre vanliga: svår sepsis ibland med annan organsvikt; septikemi.

Mycket sällsynta: komplicerad septikemi och ibland dödlig.

Ingen känd frekvens: neutropen sepsis, neutropen infektion G3-4.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: benmärgsdepression som i huvudsak leder till neutropeni: (G3: 24,3 %; G4: 27,8 %) som är reversibel inom 5 till 7 dagar och inte kumulativ över tid; anemi (G3-4: 7,4 %)

Vanliga: trombocytopeni (G3-4: 2,5 %) kan uppkomma men är sällan svår.

Ingen känd frekvens: febril neutropeni, pancytopeni, leukopeni G1-4.

Immunsystemsjukdomar

Ingen känd frekvens: systemiska allergiska reaktioner såsom anafylaxi, anafylaktisk chock eller reaktion av anafylaktoid typ.

Endokrina systemet

Ingen känd frekvens: abnorm sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH).

Metabolism och nutrition

Sällsynta: svår hyponatremi.

Ingen känd frekvens: anorexi.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: neurologiska sjukdomar (G3-4: 2,7 %) inklusive bortfall av djupa senreflexer; svaghet i de nedre extremiteterna har rapporterats efter långvarig kemoterapi.

Mindre vanliga: svår parestesi med sensoriska och motoriska symtom är ovanliga. Dessa biverkningar är generellt reversibla.

Ingen känd frekvens: huvudvärk, yrsel, ataxi.

Hjärtsjukdomar

Sällsynta: ischemisk hjärtsjukdom (angina pectoris, hjärtinfarkt, ibland dödlig).

Mycket sällsynta: takykardi, palpitationer och hjärtrytmrubbningar.

Ingen känd frekvens: hjärtsvikt.

Vaskulära sjukdomar

Mindre vanliga: arteriell hypotoni, arteriell hypertoni, rodnad och perifer kyla.

Sällsynta: svår hypotoni, kollaps.

Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar

Mindre vanliga: dyspné och bronkospasm kan uppkomma i samband med behandling med Vinorelbine Accord liksom med andra vinkaalkaloider.

Sällsynta: interstitiell lungsjukdom, ibland dödlig har rapporterats.

Ingen känd frekvens: hosta G1-2, andnödssyndrom hos vuxna, ibland dödligt.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: stomatit (G1-4: 15 % med Vinorelbine Accord som monoterapi); illamående och kräkningar (G 1-2: 30,4 % och G3-4: 2,2 %); antiemetisk behandling kan minska uppkomsten; förstoppning är huvudsymtomet (G3-4: 2,7 %) som i sällsynta fall utvecklas till paralytisk ileus med Vinorelbine Accord som monoterapi och med Vinorelbine Accord i kombination med annan kemoterapi.

Vanliga: diarré, vanligtvis lätt till måttlig kan uppkomma.

Sällsynta: paralytisk ileus, behandling kan återupptas när patienten återfått normal funktion i magtarmkanalen; pankreatit har rapporterats.

Ingen känd frekvens: gastrointestinal blödning, svår diarré, buksmärta.

Lever och gallvägar

Mycket vanliga: övergående förhöjda leverfunktionsvärden (G1-2) utan kliniska symtom har rapporterats (ASAT 27,6 % och ALAT 29,3 %).

Ingen känd frekvens: Leversjukdom.

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: alopeci, vanligtvis lätt kan uppkomma (G3-4: 4,1 % då Vinorelbine Accord ges som enda kemoterapeutiskt medel).

Sällsynta: generaliserade hudreaktioner har rapporterats med Vinorelbine Accord.

Ingen känd frekvens: palmar-plantar erytrodysestesisyndrom.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: artralgi, inklusive smärta i käken och myalgi.

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe

Mycket vanliga: reaktioner vid injektionsstället kan inkludera erytem, sveda, venös missfärgning och lokal flebit (G3-4: 3,7 % då Vinorelbine Accord ges som enda kemoterapeutiskt medel).

Vanliga: asteni, trötthet, feber, smärta på olika ställen inklusive bröstsmärta och smärta vid tumören har rapporterats av patienter som behandlats med Vinorelbine Accord.

Sällsynta: lokal nekros har rapporterats. Korrekt placering av den intravenösa nålen eller katetern och en bolusinjektion följt av liberal spolning av venen kan begränsa dessa effekter.

Ingen känd frekvens: frossa G1-2.

Utredningar

Ingen känd frekvens: viktninskning.

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

En överdosering av Vinorelbine Accord kan orsaka benmärgshypoplasi som ibland åtföljs av infektion, feber och paralytisk ileus.

Akutåtgärder

Allmänna stödjande åtgärder ska vidtas i samband med en blodtransfusion och behandling med bredspektrumantibiotika, enligt läkarens kriterier.

Antidot

Det finns ingen känd antidot för överdosering med Vinorelbine Accord.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel. Växtalkaloider och andra naturprodukter. Vinkaalkaloider och analoger

ATC-kod: L01CA04

Vinorelbin är en antineoplastisk aktiv substans i familjen vinkaalkaloider, men till skillnad från alla andra vinkaalkaloider har katarantindelen av vinorelbin genomgått en strukturell förändring. På molekylnivå påverkar det den dynamiska jämvikten av tubulin i cellens mikrotubulära system. 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 i fas G2-M och leder till celldöd vid interfase eller vid den följande mitosen.

Säkerhet och effekt för vinorelbin för den pediatrika populationen har inte helt fastställts. Kliniska data från fas II-studier med intravenöst vinorelbin till 33 och 46 pediatrika patienter med återkommande solida tumörer, inklusive rabdomyosarkom, andra mjukdelssarkom, Ewings sarkom, liposarkom, synovialsarkom, fibrosarkom, cancer i centrala nervsystemet, osteosarkom och neuroblastom, visade ingen signifikant klinisk effekt vid doser på 30 till 33,75 mg/m² dag 1 och dag 8 var 3:e vecka eller en gång i veckan under 6 veckor var 8:e vecka. Toxicitetsprofilen liknade den som rapporterats för vuxna patienter (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska parametrarna för vinorelbin testades i blod.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady state är stor, med ett medelvärde på 21,2 l/kg (intervall: 7,5-39,7 l/kg), som indikerar omfattande distribution i vävnaderna.

Bindningen till plasmaprotein är låg (13,5%), men stark till blodkroppar, 78 % av totalt blodbundet vinorelbin var associerat med trombocyter och 4,8 % av totalt blodbundet vinorelbin var associerat med lymfocyter.

Utvärdering med hjälp av kirurgiska biopsier i lungorna visade signifikant retention av vinorelbin i lungorna, med en koncentration 300 gånger högre än i plasma. Vinorelbin detekterades inte i centrala nervsystemet.

Metabolism

Alla vinorelbinmetaboliterna kommer från CYP3A4-isoformen av cytokrom P450, förutom 4-O-diacetylvinorelbin, som sannolikt erhållits från verkningsmekanismen av karboxylesteraser. 4-O-diacetylvinorelbin är den enda aktiva metaboliten och den som huvudsakligen observeras i blod.

Inga sulfatkonjugater och glukuronid sågs.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för vinorelbin är cirka 40 timmar. Clearance i blod var hög och närmade sig leverblodflödet. Detta medelvärde är 0,72 l/tim/kg (intervall: 0,32-1,26 l/tim/kg).

Njurutsöndringen är låg (< 20 % av den administrerade intravenösa dosen) och består i huvudsak av modersubstanser.

Elimineringen sker i huvudsak via gallvägarna, både för metaboliter och för oförändrat vinorelbin, som är den huvudsakliga substans som återfinns.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Effekterna av njursvikt på vinorelbins tillgänglighet har inte utvärderats.

Men på grund av den låga graden av njurclearance är en dosreduktion inte nödvändig vid njursvikt.

En första studie har visat effekterna av leversvikt på vinorelbins farmakokinetik. Studien utfördes på

patienter med levermetastaser från bröstcancer och visade att förändringar av genomsnittlig clearance av vinorelbin bara detekterades när över 75 % av levern var inblandad.

En farmakokinetisk dosjusteringsstudie i fas I utfördes på cancerpatienter med leversvikt: Hos 6 patienter med måttlig svikt (bilirubin < 2 x ULN och transaminaser < 5 x ULN) som behandlades med doser på upp till 25 mg/m² och 8 patienter med grav svikt (bilirubin > 2 x ULN och/eller transaminaser > 5 x ULN) som behandlades med doser på upp till 20 mg/m² var genomsnittlig total clearance hos dessa två patientgrupper likadan som den hos patienter med normal leverfunktion. Vinorelbins farmakokinetik förändras således inte hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion.

Som en säkerhetsåtgärd rekommenderas dock en nedsatt dos på 20 mg/m² och noggrann kontroll av blodparametrar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Äldre patienter: En studie av Vinorelbine Accord på äldre patienter (≤ 70 år) med icke-småcellig lungcancer (NSCLC) visade att vinorelbins farmakokinetik inte påverkas av ålder. Men med tanke på att äldre patienter är svaga, krävs försiktighet vid ökning av dosen av Vinorelbine Accord (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Ett starkt samband har påvisats mellan blodexponering och minskning av PMN eller leukocyter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den begränsande toxiciteten hos djur är benmärgsdepression. I djurstudier inducerade vinorelbin aneuploidi och polyploidi.

Det kan antas att vinorelbin även orsakar gentoxiska effekter hos människa (induktion av aneuploidi och polyploidi).

Resultaten av studier av karcinogen potential hos mus och råttor var negativa men endast låga doser har testats.

I reproduktionsstudier på djur observerades effekter vid subterapeutiska doser. Embryo- och fetotoxicitet sågs, såsom intrauterin tillväxthämning och fördröjd benbildning. Teratogenicitet (fusion av ryggekotor, avsaknad av revben) observerades vid maternella toxiska doser. Dessutom var spermatogenes och utsöndring från prostata och sädesblåsar nedsatt, men fertiliteten hos råttor var inte nedsatt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Vinorelbine Accord ska inte spädas med alkaliska lösningar (risk för fällning).

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning: 2 år

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet för bruksfärdig lösning har påvisats för 24 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör, om inte metoden för öppning/spädning utesluter risken för mikrobiell

kontaminering, produkten användas omedelbart efter spädning.
Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden.
Får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaring av spätt läkemedel, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vinorelbine Accord är förpackat i injektionsflaskor av klart typ 1-glas med propp av bromobutylgummi och en blå aluminiumförsegling med snäpplock.

Vinorelbine Accord finns i:

Injektionsflaska à 1 ml

Injektionsflaska à 5 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Endast utbildad personal ska preparera och administrera Vinorelbine Accord. Försiktighet ska iakttas för att förhindra att gravid personal exponeras.
Lämplig säkerhetsutrustning, skyddsglasögon, engångshandskar, ansiktsmask och engångsförkläde ska användas. Sprutor och infusionsset ska monteras noggrant för att förhindra läckage (Luer-Lock-anslutningar rekommenderas). Exkret och kräkningar ska hanteras med försiktighet. Spill och läckage måste torkas upp. All kontakt med ögonen måste undvikas. Vid kontakt med ögonen ska dessa omedelbart tvättas med fysiologisk koksaltlösning. Efter avslutad användning ska exponerade ytor rengöras noggrant och händer och ansikte tvättas. Det finns ingen inkompatibilitet mellan Vinorelbine Accord och klara injektionsflaskor av glas, PVC- eller vinylacetatpåsar eller infusionsset med PVC-slang. Vinorelbine Accord kan administreras som långsam bolus (6-10 minuter) efter spädning i 20-50 ml natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller som en kort infusion (20-30 minuter) efter spädning i 125 ml natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning. Administrering ska alltid följas av en infusion med minst 250 ml natriumkloridlösning för injektion för att spola venen.

Vinorelbine Accord ska bara administreras intravenöst. Det är mycket viktigt att kontrollera att kanylen är korrekt placerad i venen innan injektionen påbörjas. Om Vinorelbine Accord infiltrerar den omgivande vävnaden under intravenös administrering kan en omfattande irritation uppkomma. I detta fall ska injektionen avbrytas, venen spolas med natriumkloridlösning för injektion och resten av dosen ska administreras i en annan ven. I händelse av extravasering kan glukokortikoider ges intravenöst för att minska risken för flebit.

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

MT nr. 34203

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.05.2017

Datum för den senaste förnyelsen: 27.12.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.06.2023