



PRODUKTRESUMÉ

for

Vinorelbin "medac", bløde kapsler

0. D.SP.NR.
32276

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Vinorelbin "medac"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver blød kapsel indeholder vinorelbintartrat svarende til 20 mg vinorelbin.
Hver blød kapsel indeholder vinorelbintartrat svarende til 30 mg vinorelbin.
Hver blød kapsel indeholder vinorelbintartrat svarende til 80 mg vinorelbin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver blød kapsel, der indeholder 20 mg vinorelbin, indeholder 10,54 mg sorbitol.
Hver blød kapsel, der indeholder 30 mg vinorelbin, indeholder 15,96 mg sorbitol.
Hver blød kapsel, der indeholder 80 mg vinorelbin, indeholder 29,35 mg sorbitol.

Hver blød kapsel, der indeholder 20 mg vinorelbin, indeholder 5 mg ethanol.
Hver blød kapsel, der indeholder 30 mg vinorelbin, indeholder 7,5 mg ethanol.
Hver blød kapsel, der indeholder 80 mg vinorelbin, indeholder 20 mg ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Bløde kapsler

20 mg blød kapsel: En oval, lysebrun, blød kapsel med størrelsen 9,0 mm × 7,0 mm med sort "20" trykt på overfladen.

30 mg blød kapsel: En aflang, lyserød, blød kapsel med størrelsen 15,0 mm × 6,0 mm med sort "30" trykt på overfladen.

80 mg blød kapsel: En aflang, lysegul, blød kapsel med størrelsen 20,0 mm × 8,0 mm med sort "80" trykt på overfladen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ikke-småcellet lungecancer.
Fremskreden brystcancer.

4.2 Dosering og administration

Voksne

- Som enkeltstof:

Det anbefalede regimen er:

De første tre administrationer

60 mg/m² af legemsoverfladearealet, **administreret én gang ugentligt.**

Efterfølgende administrationer

Efter tredje administration anbefales det at forhøje dosis af Vinorelbin "medac" til 80 mg/m² én gang ugentligt, undtagen hos patienter, hvor neutrofiltallet én gang er faldet til under 500/mm³ eller mere end én gang er faldet til mellem 500 og 1.000/mm³ under de første tre administrationer af 60 mg/m².

Neutrofiltal under de første tre administrationer af 60 mg/m ² /uge	Neutrofiler >1.000	Neutrofiler ≥500 og <1.000 (1 episode)	Neutrofiler ≥500 og <1.000 (2 episoder)	Neutrofiler <500
Anbefalet dosis fra og med den fjerde administration	80	80	60	60

Ændring af dosis

Hvis neutrofiltallet er under 500/mm³ eller mere end én gang er mellem 500 og 1.000/mm³ ved en vilkårlig administration, der skal gives som 80 mg/m², bør administration udsættes, indtil tallet er steget igen, og dosis reduceres fra 80 til 60 mg/m² om ugen ved de efterfølgende tre administrationer.

Neutrofiltal efter den fjerde administration af 80 mg/m ² /uge	Neutrofiler >1.000	Neutrofiler ≥500 og <1.000 (1 episode)	Neutrofiler ≥500 og <1.000 (2 episoder)	Neutrofiler <500
Anbefalet dosis fra og med den næste administration	80		60	

Det er muligt at genoptrappe dosis fra 60 til 80 mg/m² om ugen, hvis neutrofiltallet ikke er faldet til under 500/mm³, eller det mere end én gang er mellem 500 og 1.000/mm³ under tre administrationer, der gives som 60 mg/m² i overensstemmelse med de regler, der tidligere er defineret for de første tre administrationer.

- **Ved kombinationsregimener vil dosis og doseringsskema blive tilpasset behandlingsprotokollen**

I kliniske studier har den orale dosis på 80 mg/m² vist sig at svare til 30 mg/m² af den intravenøse form og 60 mg/m² til 25 mg/m².

Dette har været fundamentet for kombinationsregimener med skift mellem intravenøse og orale former, der gør det nemmere for patienten.

Ved kombinationsregimener vil dosis og doseringsskema blive tilpasset behandlingsprotokollen.

Selv for patienter med et legemsoverfladeareal på ≥ 2 m² bør den samlede dosis aldrig overstige 120 mg om ugen ved 60 mg/m² og 160 mg om ugen ved 80 mg/m².

Særlige populationer

Ældre

Den kliniske erfaring har ikke påvist nogen signifikante forskelle blandt ældre patienter hvad angår responsrate, omend en øget følsomhed hos nogle af disse patienter ikke kan udelukkes. Alder ændrer ikke vinorelbins farmakokinetik (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt, og administration anbefales derfor ikke (se pkt. 5.1).

Nedsat leverfunktion

Vinorelbin kan administreres i standarddosen på 60 mg/m²/uge hos patienter med let leversygdom (bilirubin $<1,5$ x ULN og ALAT og/eller ASAT mellem 1,5 og 2,5 x ULN). Hos patienter med moderat leversygdom (bilirubin mellem 1,5 og 3 x ULN, uafhængigt af ALAT og ASAT) skal Vinorelbin "medac" administreres i en dosis på 50 mg/m²/uge. Administration af vinorelbin til patienter med svær leversygdom anbefales ikke, da der ikke foreligger tilstrækkelige data fra denne population til at fastlægge farmakokinetik, virkning og sikkerhed (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

I lyset af den mindre renale udskillelse er der ingen farmakokinetisk begrundelse for at reducere dosis af Vinorelbin "medac" hos patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Vinorelbin "medac" må udelukkende administreres oralt.

Kapslerne med Vinorelbin "medac" skal synkes med vand, uden at der tygges eller suttes på kapslen, da væsken indeni er irritationsfremkaldende og kan være skadelig, hvis den kommer i kontakt med hud, øjne eller slimhinder.

Det anbefales, at kapslen indtages sammen med mad.

De specifikke instruktioner til administration af vinorelbin følges (se pkt. 6.6)

4.3 Kontraindikationer

- Kendt overfølsomhed over for vinorelbin eller andre vincaalkaloider eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- Sygdom, der påvirker absorptionen signifikant.
- Tidligere signifikant kirurgisk resektion af mave eller tyndtarm.
- Neutrofilital $<1.500/\text{mm}^3$ eller svær aktuell eller nylig infektion (inden for 2 uger).
- Thrombocytal $<100.000/\text{mm}^3$.
- Amning (se pkt. 4.6).
- Behov for langtidsbehandling med ilt.
- Kombineret med vaccine mod gul feber (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige advarsler

Vinorelbin "medac" skal ordineres af en læge med erfaring inden for anvendelse af kemoterapi og med faciliteter til monitorering af cytotoxiske præparater.

Hvis patienten tygger eller sutter på kapslen ved en fejl, vil væsken forårsage irritation. I det tilfælde skylles munden med vand eller helst en normal saltvandsopløsning. Hvis kapslen ridges eller ødelægges, kan væsken forårsage irritation og medføre skader, hvis den kommer i kontakt med hud, slimhinder eller øjne. Ødelagte kapsler må ikke synkes og skal returneres til apoteket eller lægen, så de kan destrueres korrekt. I tilfælde af kontakt skal stedet omgående vaskes grundigt med vand eller helst en normal saltvandsopløsning.

Hvis patienten kaster op inden for få timer efter indtagelse af lægemidlet, må den pågældende dosering aldrig gentages. Supportiv behandling såsom 5HT₃-antagonister (f.eks. ondansetron, granisetron) kan mindske forekomsten af dette (se pkt. 4.5). Vinorelbin "medac" bløde kapsler er forbundet med øget forekomst af kvalme/opkastning end den intravenøse formulering. En primær profylakse med antiemetika anbefales.

Patienter med sjældne, arvelige problemer med fructoseintolerans bør ikke tage kapslerne på grund af indholdet af sorbitol.

Dette lægemiddel indeholder små mængder ethanol (alkohol); under 100 mg pr. dosis.

Dette lægemiddel indeholder 5 mg alkohol (ethanol) i hver 20 mg blød kapsel, hvilket svarer til 2,85 %. Mængden i 20 mg dosen af dette lægemiddel svarer til mindre end 1 ml øl eller 1 ml vin.

Dette lægemiddel indeholder 7,5 mg alkohol (ethanol) i hver 30 mg blød kapsel, hvilket svarer til 2,85 %. Mængden i 30 mg dosen af dette lægemiddel svarer til mindre end 1 ml øl eller 1 ml vin.

Dette lægemiddel indeholder 20 mg alkohol (ethanol) i hver 80 mg blød kapsel, hvilket svarer til 2,85 %. Mængden i 80 mg dosen af dette lægemiddel svarer til mindre end 1 ml øl eller 1 ml vin.

Den lille mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen mærkbar virkning.

Nøje hæmatologisk monitorering skal foretages under behandling (fastlæggelse af hæmoglobinniveau samt leukocyt-, neutrofil- og thrombocytal på dagen for hver ny administration).

Doseringen bør fastlægges på baggrund af hæmatologisk status.

- Hvis neutrofilallet er under $1.500/\text{mm}^3$, og/eller thrombocytallet er under $100.000/\text{mm}^3$, skal behandlingen udsættes, indtil værdierne er steget igen.
- Se pkt. 4.2 vedrørende dosisoptrapning fra 60 til 80 mg/m² om ugen efter tredje administration.

- Hvis neutrofil tallet er under 500/mm³ eller mere end én gang er mellem 500 og 1.000/mm³ ved en administration, der skal gives som 80 mg/m², bør administrationen ikke kun udsættes, men også nedsættes til 60 mg/m² om ugen. Det er muligt at genoptrappe dosis fra 60 til 80 mg/m² om ugen. Se pkt. 4.2.

I kliniske studier, hvor behandlingerne blev initieret med 80 mg/m², udviklede nogle få patienter kraftige neutropene komplikationer, herunder patienter med ringe performance status. Det anbefales derfor, at initialdosis er 60 mg/m² med optrapning til 80 mg/m², hvis dosen tolereres som beskrevet i pkt. 4.2.

Øjeblikkelig undersøgelse skal foretages, hvis en patient har tegn eller symptomer på infektion.

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der skal udvises særlig forsigtig ved ordination til patienter

- med iskæmisk hjertesygdom i anamnesen (se pkt. 4.8)
- med ringe performance status

Vinorelbin bør ikke gives samtidig med strålebehandling, hvis behandlingsområdet omfatter leveren.

Dette lægemiddel er specifikt kontraindiceret ved vaccine mod gul feber, og samtidig anvendelse med andre levende, svækkede vacciner frarådes. Der skal udvises forsigtighed ved kombination af Vinorelbin "medac" og kraftige hæmmere eller induktorer af CYP3A4 (se pkt. 4.5), og kombination af dette lægemiddel og phenytoin (som alle cytotoksika) og itraconazol (som alle vincaalkaloider) frarådes.

Vinorelbin "medac" kapsler er blevet undersøgt hos patienter med leversygdom i følgende doseringer:

- 60 mg/m² hos patienter med let leversygdom (bilirubin <1,5 x ULN og ALAT og/eller ASAT fra 1,5 til 2,5 x ULN);
- 50 mg/m² hos patienter med moderat leversygdom (bilirubin mellem 1,5 og 3 x ULN, uafhængigt af niveauerne af ALAT og ASAT).

Vinorelbins sikkerhed og farmakokinetik blev ikke ændret hos disse patienter ved alle afprøvede doser. Vinorelbin "medac" kapsler er ikke blevet undersøgt hos patienter med svær leversygdom. Anvendelse til disse patienter frarådes derfor (se pkt. 4.1 og 5.2).

Da niveauet af renal udskillelse er lavt, er der ingen farmakokinetisk begrundelse for at reducere dosis af Vinorelbin "medac" hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.1 og 5.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner, der er fælles for alle cytotoksika:

På grund af den forhøjede thrombotiske risiko i tilfælde af tumorale sygdomme anvendes hyppigt antikoagulant behandling. Som følge af den høje intraindividuelle variation af koagulabiliteten under sygdomme og muligheden for interaktion mellem nødvendige orale antikoagulantia og kemoterapi som kræftbehandling kræves det, hvis det besluttet at behandle patienter med orale antikoagulantia, at hyppigheden af INR-monitorering (International Normalised Ratio) forhøjes.

Samtidig anvendelse er kontraindiceret:

Vaccine mod gul feber: risiko for fatal, generaliseret vaccinesygdom.

Samtidig anvendelse frarådes:

Levende, svækkede vacciner (vaccine mod gul feber – se "Samtidig anvendelse er kontraindiceret"): risiko for generaliseret vaccinesygdom, muligvis fatal. Denne risiko er forhøjet hos patienter, der allerede er immunsupprimerede på grund af deres underliggende sygdom. Det anbefales at bruge en inaktiveret vaccine, hvis en sådan findes (poliomyelitis).

Phenytoin: risiko for eksacerbation af krampeanfald som følge af den nedsatte absorption af phenytoin i fordøjelsessystemet på grund af de cytotoxiske lægemidler eller manglende virkning af de cytotoxiske lægemidler på grund af den øgede levermetabolisme forårsaget af phenytoin.

Samtidig anvendelse, der bør tages højde for:

Ciclosporin, tacrolimus: kraftig immundepression med risiko for lymfoproliferation.

Interaktioner, der er specifikke for vincaalkaloider:

Samtidig anvendelse frarådes:

Itraconazol: øget neurotoksicitet af vincaalkaloider som følge af disses nedsatte levermetabolisme.

Samtidig anvendelse, der bør tages højde for:

Mitomycin C: Risikoen for bronchospasmer og dyspnø er forhøjet. Der er i sjældne tilfælde observeret interstitiel pneumonitis.

- Da vincaalkaloider er kendte substrater for P-glycoprotein og på grund af fraværet af specifikke studier, skal der udvises forsigtighed ved kombination af Vinorelbin "medac" og kraftige modulatorer af denne membrantransportør.

Interaktioner, der er specifikke for vinorelbin

Kombinationen af Vinorelbin "medac" og andre lægemidler med kendt knoglemarvstoksicitet vil sandsynligvis forværre de myelosuppressive bivirkninger.

Der er ingen fælles farmakokinetisk interaktion ved kombination af vinorelbin og cisplatin i flere behandlingscyklusser. Forekomsten af granulocytopeni forbundet med vinorelbin kombineret med cisplatin var dog højere end den forekomst, der er forbundet med vinorelbin som enkeltstof.

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion ved kombination af Vinorelbin "medac" og adskillige andre kemoterapeutika (paclitaxel, docetaxel, capecitabin samt oral cyclophosphamid).

Da CYP 3A4 fortrinsvis er involveret i vinorelbins metabolisme, kan kombination med kraftige hæmmere af dette isoenzym (f.eks. ketoconazol, itraconazol) forhøje blodkoncentrationerne af vinorelbin, og kombination med kraftige induktorer af dette isoenzym (f.eks. rifampicin, phenytoin) kan reducere blodkoncentrationerne af vinorelbin.

Antiemetika såsom 5HT₃-antagonister (f.eks. ondansetron, granisetron) ændrer ikke farmakokinetikken for Vinorelbin "medac" bløde kapsler (se pkt. 4.4).

En øget forekomst af neutropeni grad 3/4 er blevet fremført, da intravenøs vinorelbin og lapatinib blev kombineret i et enkelt kliniske fase I-studie. I dette studie var den anbefalede dosis af en intravenøs formulering af vinorelbin administreret hver 3. uge på dag 1 og dag 8 22,5 mg/m² ved kombination med daglig lapatinib 1.000 mg. Denne type kombination skal administreres med forsigtighed.

Mad ændrer ikke vinorelbins farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af vinorelbin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist embryotoksicitet og teratogenicitet (se pkt. 5.3). På baggrund af resultaterne af dyreforsøg og lægemidlets farmakologiske virkning er der en potentiel risiko for abnormaliteter hos embryo og foster.

Vinorelbin bør derfor ikke anvendes under graviditet, medmindre den individuelle forventede fordel tydeligvis opvejer de potentielle risici. Hvis en patient bliver gravid under behandlingen, skal hun informeres om risiciene for det ufødte barn og monitoreres nøje. Muligheden for genetisk rådgivning bør overvejes.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 7 måneder efter behandlingen.

Amning

Det er ukendt, om vinorelbin udskilles i human mælk.

Udskillelsen af vinorelbin i human mælk er ikke undersøgt i dyreforsøg.

En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning skal derfor ophøre, inden behandling med Vinorelbin "medac" starter (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Mænd, som behandles med Vinorelbin "medac", tilrådes ikke at gøre en kvinde gravid under behandlingen og i mindst 4 måneder efter behandlingen (se pkt. 4.3). Før behandlingen bør patienterne søge rådgivning vedrørende deponering af sæd på grund af muligheden for irreversibel infertilitet som følge af behandling med vinorelbin.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af virkningerne på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, men på baggrund af den farmakodynamiske profil påvirker vinorelbin ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af nogle af vinorelbins bivirkninger (se pkt. 4.8) er forsigtighed dog påkrævet hos patienter, der behandles med vinorelbin.

4.8 Bivirkninger

Den samlede indberettede hyppighed af bivirkninger blev fastlagt på baggrund af kliniske studier med 316 patienter (132 patienter med ikke-småcellet lungecancer og 184 patienter

med brystcancer), der fik det anbefalede regimen med vinorelbin (først tre administrationer med 60 mg/m²/uge efterfulgt af 80 mg/m²/uge).

De indberettede bivirkninger er anført nedenfor, inddelt efter systemorganklasse og hyppighed.

Andre bivirkninger, der er indsamlet fra tiden efter markedsføring af produktet og kliniske studier, er tilføjet i henhold til MedDRA's klassifikation med hyppigheden "Ikke kendt".

Bivirkningerne er beskrevet med anvendelse af NCI's Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Meget almindelig	≥1/10
Almindelig	≥1/100, <1/10
Ikke almindelig	≥1/1.000, <1/100
Sjælden	≥1/10.000, <1/1.000
Meget sjælden	<1/10.000
Ikke kendt	(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Indberettede bivirkninger af Vinorelbin "medac" bløde kapsler:

Erfaring før markedsføring:

De hyppigst indberettede lægemiddelbivirkninger er knoglemarvsdepression med neutropeni, anæmi og trombocytopeni, gastrointestinal toksicitet med kvalme, opkastning, diarré, stomatitis og obstipation. Fatigue og feber er også indberettet som meget almindelige bivirkninger.

Erfaring efter markedsføring:

Vinorelbin "medac" bløde kapsler anvendes som enkeltstof eller i kombination med andre kemoterapeutiske eller målrettede præparater såsom cisplatin eller capecitabin.

De systemorganklasser, der oftest var involveret i bivirkninger efter markedsføring, er: 'Blod og lymfesystem', 'Mave-tarm-kanalen' samt 'Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet'. Disse oplysninger stemmer overens med erfaringen fra før markedsføring.

Infektioner og parasitære sygdomme

Meget almindelig: Bakterie-, virus- eller svampeinfektioner uden neutropeni på forskellige steder G1-4: 12,7 %; G3-4: 4,4 %

Almindelig: Bakterie-, virus- eller svampeinfektioner som følge af knoglemarvsdepression og/eller et kompromitteret immunsystem (neutropene infektioner); er normalt reversible efter relevant behandling.

Ikke kendt: Neutropen infektion G3-4: 3,5 %

Neutropen sepsis
Kompliceret septikæmi, sommetider fatal
Svær sepsis, lejlighedsvis med organsvigt
Septikæmi

Blod og lymfesystem

Meget almindelig: Knoglemarvsdepression, der fortrinsvis medfører neutropeni G1-4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G4: 25,9 %, er reversibel og er den dosisbegrænsende toksicitet.

Leukopeni G1-4: 70,6 %; G3: 24,7 %; G4: 6 %

Anæmi G1-4: 67,4 %; G3-4: 3,8 %
Thrombocytopeni G1-2: 10,8 %
Almindelig: G4 Neutropeni forbundet med feber over 38 °C, herunder febril
neutropeni: 2,8 %
Ikke kendt: Thrombocytopeni G3-4
Pancytopeni

Det endokrine system

Ikke kendt: Syndrom med uhensigtsmæssig udskillelse af antidiuretisk hormon
(SIADH)

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig: Anoreksi G1-2: 34,5 %; G3-4: 4,1 %
Ikke kendt: Svær hyponatriæmi

Psykiske forstyrrelser

Almindelig: Insomni G1-2: 2,8 %

Nervesystemet

Meget almindelig: Neurosensoriske lidelser G1-2: 11,1 % var generelt begrænsede til tab
af senerereflekser og sjældent alvorlige
Almindelig: Neuromotoriske lidelser G1-4: 9,2 %; G3-4: 1,3 %
Hovedpine: G1-4: 4,1 %, G3-4: 0,6 %
Svimmelhed: G1-4: 6 %; G3-4: 0,6 %
Smagsforstyrrelser: G1-2: 3,8 %
Ikke almindelig: Ataksi grad 3: 0,3 %
Ikke kendt: Posterior reversibel encefalopati-syndrom

Øjne

Almindelig: Synsnedsættelse G1-2: 1,3 %

Hjerte

Ikke almindelig: Hjerteinsufficiens, hjertedysrytmi
Ikke kendt: Myokardieinfarkt hos patienter med hjertesygdom i anamnesen eller
risikofaktorer for hjertesygdom.

Vaskulære sygdomme

Almindelig: Arteriel hypertension G1-4: 2,5 %; G3-4: 0,3 %
Arteriel hypotension G1-4: 2,2 %; G3-4: 0,6 %

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: Dyspnø G1-4: 2,8 %; G3-4: 0,3 %
Hoste: G1-2: 2,8 %
Ikke kendt: Lungeemboli

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: Kvalme G1-4: 74,7 %; G3-4: 7,3 %
Opkastning G1-4: 54,7 %; G3-4: 6,3 %; supportiv behandling (for
eksempel orale setroner) kan mindske forekomsten af kvalme og
opkastning
Diarré G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7 %

	Stomatitis G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9 %
	Abdominalsmerter: G1-4: 14,2 %
	Obstipation G1-4: 19 %; G3-4: 0,9 %; ordination af laksantia kan være relevant hos patienter med tidligere obstipation og/eller som har fået samtidig behandling med morphin eller morphin-mimetika
	Mavelidelser: G1-4: 11,7 %
Almindelig:	Øsofagitis G1-3: 3,8 %; G3: 0,3 %
	Dysfagi: G1-2: 2,3 %
Ikke almindelig:	Paralytisk ileus G3-4: 0,9 % [undtagelsesvis fatal]. Behandling kan genoptages, når normal tarmmotilitet er gendannet
Ikke kendt:	Gastrointestinal blødning

Lever og galdeveje

Almindelig:	Lever sygdom: G1-2: 1,3 %
Ikke kendt:	Forbigående stigninger i leverfunktionstest

Hud og subkutane væv

Meget almindelig:	Alopeci – normalt af mild beskaffenhed G1-2: 29,4 % kan forekomme
Almindelig:	Hudreaktioner G1-2: 5,7 %

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig:	Arthralgi med kæbesmerter
	Myalgi G1-4: 7 %, G3-4: 0,3 %

Nyrer og urinveje

Almindelig:	Dysuri G1-2: 1,6 %
	Andre symptomer i genitalier/urinveje G1-2: 1,9 %

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig:	Fatigue/utilpashed G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5 %
	Feber G1-4: 13,0 %, G3-4: 12,1 %
Almindelig:	Smerter, herunder smerter på tumorstedet G1-4: 3,8 %, G3-4: 0,6 %
	Kulderystelser: G1-2: 3,8 %

Undersøgelser

Meget almindelig:	Vægttab G1-4: 25 %, G3-4: 0,3 %
Almindelig:	Vægtstigning G1-2: 1,3 %

For den intravenøse formulering af vinorelbin er følgende yderligere lægemiddelreaktioner indberettet: systemiske allergiske reaktioner, svære paræstesier, svækkelse i underekstremiteter, hjerterytmeforstyrrelser, flushing, perifer kulde, kollaps, angina pectoris, bronchospasme, interstitiel pneumopati, pancreatitis, palmoplantar erythrodysestesi-syndrom. Akut respiratorisk distress syndrom.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering med Vinorelbin "medac" bløde kapsler kan medføre knoglemarvshypoplasi, lejlighedsvis forbundet med infektion, feber, paralytisk ileus og leversygdom.

Nødprocedurer

Generelle supportive foranstaltninger sammen med blodtransfusion, vækstfaktorer og behandling med et bredspektret antibiotikum bør iværksættes, alt efter hvad lægen vurderer er nødvendigt. Nøje monitorering af leverfunktionen anbefales.

Antidot

Der er ingen kendt antidot til overdosering med Vinorelbin "medac".

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vinca-alkaloider og analoger, ATC-kode: L01CA04.

Virkningsmekanisme

Vinorelbin "medac" er et antineoplastisk lægemiddel fra familien af vincaalkaloider, men i modsætning til alle andre vincaalkaloider har vinorelbin undergået en strukturel ændring af catharanthus-delen. På molekylært niveau indvirker det på det dynamiske ekvilibrium af tubulin i cellens mikrotubulære system. Det hæmmer polymeriseringen af tubulin og binder fortrinsvis til mitotiske mikrotubuli og påvirker dermed udelukkende de aksonale mikrotubuli i høje koncentrationer. Induktion af spiraleringen af tubulin er mindre end den, der skabes af vincristin.

Vinorelbin blokerer for mitose ved G2-M og forårsager celledød i interfase eller ved den efterfølgende mitose.

Pædiatrisk population

Vinorelbin "medac"s sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt. Kliniske data for to fase II-studier med en enkelt behandlingsgruppe, hvor der blev brugt intravenøs vinorelbin til 33 og 46 pædiatriske patienter med recidiverende, solide tumorer (herunder rhabdomyosarkom, andet bløddelssarkom, Ewings sarkom, liposarkom, synovialsarkom, fibrosarkom, cancer i centralnervesystemet, osteosarkom og neuroblastom) i doser på 30 til

33,75 mg/m² D1 og D8 hver 3. uge eller én gang ugentligt i 6 uger hver 8. uge, viste ingen relevant klinisk aktivitet. Toksicitetsprofilen svarede til den profil, der er rapporteret for voksne patienter (pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Vinorelbins farmakokinetiske parametre er blevet undersøgt i blod.

Absorption

Efter oral administration absorberes vinorelbin hurtigt, og T_{max} nås på mellem 1,5 og 3 timer med en maksimal blodkoncentration (C_{max}) på cirka 130 ng/ml efter en dosis på 80 mg/m².

Den absolutte biotilgængelighed er cirka 40 %, og samtidig indtagelse af mad ændrer ikke eksponeringen for vinorelbin.

Oral vinorelbin i doser på 60 og 80 mg/m² fører til en blodkoncentration, der er sammenlignelig med den, der opnås med intravenøs vinorelbin i doser på henholdsvis 25 og 30 mg/m² i den intravenøse formulering.

Blodkoncentrationen af vinorelbin stiger proportionelt med dosis op til 100 mg/m². Koncentrationens interindividuelle variation er den samme efter administration intravenøst og oralt.

Fordeling

Distributionsvolumenet ved steady-state er stort – gennemsnitligt 21,2 l.kg⁻¹ (interval: 7,5 - 39,7 l.kg⁻¹), hvilket tyder på omfattende distribution i væv.

Bindingen til plasmaproteiner er svag (13,5 %); vinorelbin binder kraftigt til blodceller og især til trombocytter (78 %).

Der er en markant optagelse af vinorelbin i lunger, vurderet ved kirurgiske lungebiopsier, der viste en op til 300 gange højere koncentration end i serum. Vinorelbin findes ikke i centralnervesystemet.

Biotransformation

Alle vinorelbins metabolitter dannes af CYP 3A4-isoformen af cytochrom P450, undtagen 4-O-deacetylvinorelbin, som sandsynligvis dannes af carboxylestaser. 4-O-deacetylvinorelbin er den eneste aktive metabolit og hovedmetabolitten, der observeres i blod.

Der findes hverken sulfat- eller glukuronidkonjugater.

Elimination

Den gennemsnitlige terminale halveringstid for vinorelbin er cirka 40 timer.

Blodclearancen er høj, næsten som blodgennemstrømningen i leveren, og er 0,72 l/t/kg (interval: 0,32-1,26 l/t/kg).

Den renale eliminering er lav (<5 % af den administrerede dosis) og består mest af modersubstans. Biliær udskillelse er den dominerende elimineringsvej for både uændret vinorelbin, som er den største udskilte bestanddel, og vinorelbins metabolitter.

Særlige populationer

Nedsat nyre- og leverfunktion:

Virkningerne af nyredysfunktion på vinorelbins farmakokinetik er ikke undersøgt. Reduktion af dosis ved nedsat nyrefunktion er dog ikke nødvendigt med vinorelbin på grund af det lave niveau af renal eliminering.

Farmakokinetikken af oralt administreret vinorelbin blev ikke ændret efter administration af 60 mg/m² til patienter med let nedsat leverfunktion (bilirubin < 1,5 x ULN og ALAT og/eller ASAT fra 1,5 til 2,5 x ULN) og af 50 mg/m² til patienter med moderat nedsat leverfunktion (bilirubin fra 1,5 til 3 x ULN, uanset niveauerne af ALAT og ASAT). Der findes ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion. Vinorelbin er derfor kontraindiceret til disse patienter (se pkt. 4.3).

Ældre

Et studie med administration af oral vinorelbin til ældre patienter (≥ 70 år) med NSCLC (ikke-småcellet lungecancer) viste, at vinorelbins farmakokinetik ikke er påvirket af alder. Da ældre patienter er svækkede, skal der imidlertid udvises forsigtighed i forbindelse med forhøjelse af dosis af Vinorelbin "medac" bløde kapsler (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der er påvist en stærk sammenhæng mellem blodkoncentrationen og depleteringen af leukocytter eller polymorfnukleære leukocytter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Vinorelbin inducerede kromosomskader, men var ikke mutagent i Ames' test.

Det antages, at vinorelbin kan have en mutagen effekt (induceret aneuploidi samt polyploidi) hos mennesker.

I studier af reproduktionen på dyr var vinorelbin embryoføtalt letalt og teratogent.

Der blev ikke fundet nogen hæmodynamiske virkninger hos hunde, som fik vinorelbin i de maksimalt tolererede doser; kun mindre væsentlige, ubetydelige forstyrrelser af repolariseringen blev observeret, som det er tilfældet med andre undersøgte vincaalkaloider.

Der blev ikke observeret nogen virkning på det kardiovaskulære system hos primater, der fik gentagne doser vinorelbin i 39 uger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselfyld

Vandfri ethanol

Renset vand

Glycerol

Macrogol 400

Kapselskal

Gelatine

Glycerol

Delvist dehydreret sorbitolvæske

Titandioxid (E171)

Renset vand

Vinorelbin "medac" 20 mg og 80 mg: bløde kapsler – gul jernoxid (E 172)

Vinorelbin "medac" 30 mg: bløde kapsler – rød jernoxid (E 172)

Øvrige indholdsstoffer

Prægeblæk (shellakglasur af ikke-flygtig komponent, sort jernoxid [E172], propylenglycol)

Mediumkædede triglycerider

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (ved 2 °C–8 °C) i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakning af PVC/PVDC/aluminium

De bløde kapsler er pakket i en børnesikret blisterpakning.

Pakningsstørrelser:

Vinorelbin "medac" 20 mg bløde kapsler:

Pakning med 1 blisterkort med 1 blød kapsel.

Pakning med 4 blisterkort med hver 1 blød kapsel.

Vinorelbin "medac" 30 mg bløde kapsler

Pakning med 1 blisterkort med 1 blød kapsel.

Pakning med 4 blisterkort med hver 1 blød kapsel.

Vinorelbin "medac" 80 mg bløde kapsler

Pakning med 1 blisterkort med 1 blød kapsel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Instruktioner vedrørende anvendelse/håndtering

Åbning af pakningen:

1. Klip blisterkortet langs den sorte, punkterede streg
2. Træk den bløde plastfolie af
3. Tryk kapslen ud gennem aluminiumsfolien

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

20 mg: 65294
30 mg: 65295
80 mg: 65296

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

17. marts 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

21. maj 2024