

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vinorelbine medac 20 mg pehmeät kapselit

Vinorelbine medac 30 mg pehmeät kapselit

Vinorelbine medac 80 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi pehmeä 20 mg vinorelbiiniä sisältävä kapseli sisältää 10,54 mg sorbitolia.

Yksi pehmeä 30 mg vinorelbiiniä sisältävä kapseli sisältää 15,96 mg sorbitolia.

Yksi pehmeä 80 mg vinorelbiiniä sisältävä kapseli sisältää 29,35 mg sorbitolia.

Yksi pehmeä 20 mg vinorelbiiniä sisältävä kapseli sisältää 5 mg etanolia.

Yksi pehmeä 30 mg vinorelbiiniä sisältävä kapseli sisältää 7,5 mg etanolia.

Yksi pehmeä 80 mg vinorelbiiniä sisältävä kapseli sisältää 20 mg etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Pehmeät kapselit

20 mg pehmeä kapseli: soikea, vaaleanruskea, pehmeä kapseli, joka on kooltaan 9,0 mm x 7,0 mm ja jonka pinnalle on painettu mustalla ”20”.

30 mg pehmeä kapseli: pitkulainen, vaaleanpunainen, pehmeä kapseli, joka on kooltaan 15,0 mm x 6,0 mm ja jonka pinnalle on painettu mustalla ”30”.

80 mg pehmeä kapseli: pitkulainen, vaaleankeltainen, pehmeä kapseli, joka on kooltaan 20,0 mm x 8,0 mm ja jonka pinnalle on painettu mustalla ”80”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ei-pienisoluihin keuhkosityöpä

Pitkälle edennyt rintasyöpä

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

- **Monoterapiassa**

suositellaan seuraavaa hoito-ohjetta:

Ensimmäiset kolme antokertaa:

60 mg/m² kehon pinta-alasta **kerran viikossa.**

Seuraavat antokerrat

Kolmannen antokerran jälkeen Vinorelbine medac -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 välille 500–1000/mm³ ensimmäisen kolmen 60 mg/m² antokerran aikana.

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

Annoksen sovittaminen

Jos suunniteltu annos on 80 mg/m² neutrofiilimäärän ollessa alle 500/mm³ tai useammin kuin kerran välillä 500–1000/mm³, valmisteen antoa tulee siirtää, kunnes tilanne on korjautunut, ja annosta on vähennettävä 80 mg:sta/m² 60 mg:aan/m²/viikko seuraavalla kolmella antokerralla.

Neutrofiilimäärä neljännen 80 mg/m ² /viikko antokerran jälkeen	Neutrofiilimäärä > 1000	Neutrofiilimäärä ≥ 500 ja < 1000 (1 tapahtuma)	Neutrofiilimäärä ≥ 500 ja < 1000 (2 tapahtumaa)	Neutrofiilimäärä < 500
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 tai useammin kuin kerran välille 500–1000/mm³ kolmen 60 mg/m² antokerran aikana aiemmin määritettyjen ohjeiden mukaisesti koskien kolmea ensimmäistä antokertaa.

- **Yhdistelmähoidoissa annos ja annosaikataulu sovitetaan hoito-ohjelman mukaisesti.**

Kliinisten tutkimusten perusteella oraalisen 80 mg/m² annoksen on osoitettu vastaavan 30 mg/m² suonensisäisesti annettuna ja 60 mg/m² annoksen vastaavan 25 mg/m² suonensisäisesti annettuna. Tämän perusteella on laadittu yhdistelmähoito-ohjeet, joiden mukaan vaihdellaan suonensisäistä ja oraalista antotapaa, mikä on parempi potilaan kannalta.

Yhdistelmähoidoissa annos ja annosaikataulu sovitetaan hoito-ohjelman mukaisesti.

Vaikka potilaan kehon pinta-ala olisi $\geq 2 \text{ m}^2$, valmisteen kokonaisannos ei saa koskaan olla yli 120 mg/viikko, kun annos on 60 mg/m², eikä yli 160 mg/viikko, kun annos on 80 mg/m².

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Vinorelbine medacin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Maksan vajaatoiminta

Vinorelbiiniä 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). Potilaille, joilla on kohtalainen maksasairaus (bilirubiini 1,5–3 x ULN, riippumatta ALAT- ja ASAT-arvoista), Vinorelbine medacia tulee antaa 50 mg/m²/viikko. Vinorelbiiniä ei suositella vaikeaa maksasairautta sairastaville potilaille, koska tiedot tässä populaatioissa ovat riittämättömät farmakokinetiikan, tehon ja turvallisuuden määrittämiseen (ks. kohdat 4.4, 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Antotapa

Vinorelbine medac täytyy ehdottomasti antaa suun kautta.

Vinorelbine medac täytyy niellä veden kanssa, eikä kapseleita saa purra tai imeskellä, koska niiden sisältämä neste on ärsyttävää ja mahdollisesti haitallista, jos sitä joutuu iholle, silmiin tai limakalvoille. Kapseli suositellaan otettavaksi ruoan yhteydessä.

Vinorelbiiniä annosteltaessa täytyy noudattaa erityisohjeita (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vinorelbiinille tai vinka-alkaloideille tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineille.
- Imeytymiseen merkittävästi vaikuttava sairaus.
- Aikaisempi merkittävä mahalaukun tai ohutsuolen kirurginen resektio.
- Neutrofiilien määrä < 1 500/mm³ tai nykyinen tai äskettäinen (kahden viikon sisällä) vaikea infektio.
- Verihiutaleiden määrä < 100 000/mm³.
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Pitkäaikaista happihoitoa tarvitsevat potilaat.
- Samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvaroitukset

Vinorelbine medacia saa määrätä vain sellainen lääkäri, jolla on kokemusta kemoterapian käytöstä ja mahdollisuus seurata sytotoksisten lääkkeiden vaikutuksia.

Jos potilas vahingossa puree kapselia tai imeskelee sitä, siitä vapautuu ärsyttävää nestettä.

Suu täytyy huuhdella vedellä tai mieluummin tavallisella keittosuolaliuoksella.

Jos kapseli katkeaa tai rikkoutuu muulla tavalla, siitä vapautuu ärsyttävää nestettä, joka voi aiheuttaa vaurioita joutuessaan iholle, limakalvoille tai silmiin. Rikkoutunutta kapselia ei saa niellä, ja se täytyy

palauttaa apteekkiin tai lääkärille asianmukaisesti hävitettäväksi. Jos nestekosketus tapahtuu, alue on välittömästi pestävä perusteellisesti vedellä tai mieluummin tavallisella keittosuolaliuoksella.

Jos oksentelua esiintyy muutaman tunnin sisällä lääkkeen ottamisesta, samaa annosta ei saa koskaan ottaa uudelleen. Tukihoitot, kuten 5HT₃-antagonistit (esim. ondansetroni, granisetroni), voivat vähentää oksentelua (ks. kohta 4.5).

Vinorelbine medac -kapselin käytön yhteydessä esiintyy enemmän pahoinvointia ja oksentelua kuin suonensisäisen annon yhteydessä. Pahoinvointilääkkeitä suositellaan ensisijaiseksi estolääkitykseksi.

Koska kapselit sisältävät sorbitolia, harvinaista fruktoosi-intoleranssia sairastavien potilaiden ei tule ottaa niitä.

Tämä lääkevalmiste sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholi); alle 100 mg/annos.

Tämä lääkevalmiste sisältää 5 mg alkoholia (etanolia) per 20 mg:n pehmeä kapseli, joka vastaa 2,85 paino-%. Alkoholimäärä 20 mg:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 1 ml:aa olutta tai 1 ml:aa viiniä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 7,5 mg alkoholia (etanolia) per 30 mg:n pehmeä kapseli, joka vastaa 2,85 paino-%. Alkoholimäärä 30 mg:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 1 ml:aa olutta tai 1 ml:aa viiniä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 20 mg alkoholia (etanolia) per 80 mg:n pehmeä kapseli, joka vastaa 2,85 paino-%. Alkoholimäärä 80 mg:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 1 ml:aa olutta tai 1 ml:aa viiniä.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Veriarvoja tulee seurata tarkasti hoidon aikana (hemoglobiiniarvon määrittäminen sekä leukosyyttien, neutrofiilien ja verihiutaleiden määrien määrittäminen jokaisen uuden antokerran päivänä).

Annostus tulee määrittää potilaan hematologisen tilan perusteella.

- Jos neutrofiilien määrä on alle 1 500/mm³ ja/tai verihiutaleiden määrä on alle 100 000/mm³, hoitoa tulee siirtää, kunnes tilanne on korjautunut.
- Ohjeet annoksen nostamiseen 60 mg:sta 80 mg:aan/m² viikossa kolmannen antokerran jälkeen, ks. kohta 4.2.
- Jos annettava annos on 80 mg/m² neutrofiilimäärän ollessa alle 500/mm³ tai useammin kuin kerran välillä 500–1000/mm³, valmisteen antoa tulee siirtää ja annos vähentää 60 mg:aan/m² viikossa. Annos voidaan nostaa uudelleen 60 mg:sta 80 mg:aan/m² viikossa, ks. kohta 4.2.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoidon aloitusannos oli 80 mg/m², erittäin vaikeita neutropeniakomplikaatioita ilmeni muutamilla potilailla, joiden joukossa oli myös niitä, joilla oli heikko suorituskyky. Tämän vuoksi aloitusannokseksi suositellaan 60 mg/m², joka nostetaan 80 mg:aan/m², jos potilas sietää kyseistä annosta kuten kohdassa 4.2 on kuvattu.

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

Käyttöön liittyvät varotoimet

Erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta potilaille

- joilla on ollut iskeeminen sydänsairaus (ks. kohta 4.8)
- joilla on heikko suorituskyky.

Vinorelbiniä ei saa antaa samanaikaisesti sädehoidon kanssa, jos sädehoito kohdistuu myös maksaan.

Tämän lääkevalmisteiden käyttö on vasta-aiheinen erityisesti keltakuumerokotteen kanssa, eikä sen samanaikaista käyttöä muiden eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden kanssa suositella. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Vinorelbine medacia yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien tai indusoidijien kanssa (ks. kohta 4.5), eikä sitä suositella käytettäväksi yhdessä fenytoiiniin (tai muiden sytotoksisten aineiden) tai itrakonatsolin (tai muiden vinka-alkaloidien) kanssa.

Vinorelbine medac -kapseleita on tutkittu maksasairautta sairastavilla potilailla seuraavilla annostuksilla:

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

Vinorelbiniin turvallisuus ja farmakokinetiikka eivät muuttuneet näillä potilailla ja testatuilla annostuksilla. Vinorelbiniin kapseleita ei ole tutkittu potilailla, joilla oli vaikea maksasairaus, minkä vuoksi käyttöä ei suositella näille potilaille (ks. kohdat 4.1 ja 5.2).

Koska erittyminen munuaisten kautta on vähäistä, farmakokineettisiä perusteita Vinorelbine medac -annoksen pienentämiselle munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole (ks. kohdat 4.1 ja 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset, jotka ovat yhteisiä kaikille sytostaateille

Syöpäsairauksiin liittyvän suurentuneen tromboosiriskin vuoksi antikoagulanttihoitoon käyttö on yleistä. Jos potilaalle päätetään antaa oraalista antikoagulanttihoitoa, INR-arvoja tulee seurata tavallista useammin, koska yksilölliset erot hyytymisessä ovat suuret taudin aikana ja oraalisten antikoagulanttien ja syöpää ehkäisevän kemoterapian yhteisvaikutusten mahdollisuus on olemassa.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen seuraavien kanssa:

Keltakuumerokote: rokotteesta johtuvan fataalin yleistyneen sairauden riski.

Samanaikaista käyttöä ei suositella seuraavien kanssa:

Eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet (keltakuumerokote; katso kohta Samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen seuraavien kanssa): rokotteesta johtuvan yleistyneen, mahdollisesti fataalin sairauden riski. Riski on suurentunut potilailla, joiden immuunipuolustus on jo heikentynyt perussairauden takia. Inaktivoitujen rokotteiden käyttöä suositellaan, jos sellainen on saatavana (esim. poliomyeliitti).

Fenytoiini: kouristusten pahenemisen riski, mikä johtuu siitä, että sytostaattilääkevalmiste vähentää fenytoiiniin imeytymistä ruoansulatuskanavasta, tai sytostaattilääkevalmisteiden tehon heikkenemistä, mikä johtuu siitä, että fenytoiini kiihdyttää sytostaatin maksametabolialia.

- Samanaikaisessa käytössä huomioitavaa:

Siklosporiini, takrolimuusi: erittäin voimakas immunosuppressio, johon liittyy lymfoproliferatiivisen sairauden riski.

Vinka-alkaloideille ominaiset yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella seuraavien kanssa:

Itrakonatsoli: vinka-alkaloidien neurotoksisuuden lisääntyminen, mikä johtuu niiden vähentyneestä maksametaboliasta.

Samanaikaisessa käytössä huomioitavaa:

Mitomysiini C: bronkospasmin ja hengenahdistuksen riski on suurentunut, joissakin harvoissa tapauksissa on havaittu interstitiaalista keuhkotulehdusta.

- Koska vinka-alkaloidien tiedetään olevan P-glykoproteiinien substraatteja, ja koska erityisiä tutkimuksia ei ole tehty, varovaisuutta tulee noudattaa, jos Vinorelbine medacia annetaan samanaikaisesti tämän solukalvojen kuljetusproteiinin modulaattorien kanssa.

Vinorelbiinille ominaiset yhteisvaikutukset

Vinorelbine medacin ja muiden luuydintoksisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö todennäköisesti pahentaa myelosuppressiivisia haittavaikutuksia.

Vinorelbiinin ja sisplatiinin yhteiskäyttöön useiden hoitosykliden ajan ei liity farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Kun vinorelbiiniä käytettiin yhdessä sisplatiinin kanssa, granulosityopeniaa esiintyi kuitenkin enemmän kuin silloin kun vinorelbiiniä käytettiin yksinään.

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun Vinorelbine medacia käytettiin yhdessä useiden muiden kemoterapeuttisten aineiden (paklitakseli, dosetakseli, kapesitabiini ja oraallinen syklofosfamidi) kanssa.

Koska CYP 3A4 osallistuu pääasiassa vinorelbiinin metaboliaan, yhdistelmäkäyttö tämän isoentsyymien voimakkaiden estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli) kanssa saattaa lisätä vinorelbiinin pitoisuuksia veressä, ja yhdistelmäkäyttö tämän isoentsyymien voimakkaiden induktorien (esim. rifampisiini, fenytoiini) kanssa saattaa pienentää vinorelbiinin pitoisuuksia veressä.

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

Asteen 3/4 neutropeniariskin suurenemisesta on saatu viitteitä yhdessä kliinisessä vaiheen I tutkimuksessa, jossa käytettiin laskimoon annettavaa vinorelbiiniä ja lapatinibia. Tässä tutkimuksessa laskimoon annettavan vinorelbiinin suositusannos kolmen viikon välein annettavan hoidon päivänä 1 ja päivänä 8 oli 22,5 mg/m², kun lapatinibin vuorokausiannos oli 1 000 mg. Tämän tyyppistä yhdistelmää käytettäessä 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.

Tästä syystä vinorelbiiniä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei äidille odotettavissa oleva hyöty ole selvästi mahdollisia riskejä suurempi. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hänelle on kerrottava alkioon/sikiöön kohdistuvista riskeistä ja hänen tilaansa tulee seurata huolellisesti.

Perinnöllisyysneuvonnan mahdollisuutta tulee harkita.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 7 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö vinorelbiini ihmisen maitoon.

Vinorelbiinin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläinkokeilla.

Imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea, imetys on lopetettava ennen Vinorelbine medac -hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Vinorelbine medac -hoitoa saavien miesten ei pidä siittää lapsia hoidon aikana eikä vähintään neljään kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.3). Hoitoa ennen tulee selvittää siemennesteen varastoimisen mahdollisuus, koska vinorelbiinihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, mutta farmakodynaamisen profiilin perusteella vinorelbiini ei vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Vinorelbiinillä hoidettavien potilaiden tulee kuitenkin olla varovaisia lääkkeeseen liittyvien häirtavaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.8).

4.8 Häirtavaikutukset

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

Raportoidut häirtavaikutukset on esitetty alla elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan. Markkinoilletulon jälkeen havaittuja uusia häirtavaikutuksia on lisätty MedDRAn luokituksen mukaisesti esiintymistiheytenä Tuntematon.

Häirat kuvattiin käyttäen NCI:n yleistä toksisuuden luokittelua.

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	Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Vinorelbine medac -pehmeillä kapseleilla raportoidut häirtavaikutukset

Markkinoilletuloa edeltävät kokemukset:

Yleisimmin raportoidut häirtavaikutukset olivat luuydinloma ja siihen liittyvät neutropenia, anemia ja trombosytopenia, mahasuolikanavan toksisuus, johon liittyi pahoinvointia, oksentelua, ripulia, suutulehdusta ja ummetusta. Myös väsymystä ja kuumetta raportoitiin usein.

Markkinoilletulon jälkeiset kokemukset:

Vinorelbine medac -pehmeitä kapseleita käytetään monoterapiana tai yhdessä muiden kemoterapeuttisten tai täsmähoitoaineiden, kuten sisplatiinin ja kapesitabiinin, kanssa. Markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin liittyvät yleisimmät elinjärjestelmäluokat ovat: ”Veri ja imukudos”, ”Ruoansulatuselimistö” ja ”Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirat”. Nämä tiedot ovat yhdenmukaisia ennen markkinoilletuloa saatujen kokemusten kanssa.

Infektiot

Hyvin yleinen: Bakteeri-, virus- tai sieni-infektiot ilman neutropeniaa eri paikoissa G1-4: 12,7 %; G3-4: 4,4 %

Yleinen: Bakteeri-, virus- tai sieni-infektiot, jotka johtuvat luuydinlamasta ja/tai immuunijärjestelmän heikentymisestä (neutropeeniset infektiot), paranevat yleensä oikealla hoidolla
Neutropeeninen infektio G3–4: 3,5 %
Tuntematon: Neutropeeninen sepsis
Komplisoitunut ja joissakin tapauksissa kuolemaan johtanut sepsis
Vaikea sepsis, johon liittyy joskus muu elinvaurio
Sepsis

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: Luuydinlama, joka useimmiten johtaa neutropeniaan G1–4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G 4: 25,9 %, paranee ja on 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 %
G4: neutropeniaa yhdessä kuumeisen (yli 38 °C) neutropenian kanssa: 2,8 %
Tuntematon: Trombosytopenia G3–4
Pansytopenia

Umpieritys

Tuntematon: Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH)

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

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

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: Unettomuus G1–2: 2,8 %

Hermosto

Hyvin yleinen: Neuromotoriset häiriöt G1–2: 11,1 %, rajoittuivat yleensä jännerefleksien puuttumiseen ja olivat harvoin vaikeita
Yleinen: Neuromotoriset häiriöt G1–4: 9,2 %; G3–4: 1,3 %
Päänsärky: G1–4: 4,1 %; G3–4: 0,6 %
Huimaus: G1–4: 6 %; G3–4: 0,6 %
Makuaistin häiriöt: G1–2: 3,8 %
Melko harvinainen: Ataksia G3: 0,3 %
Tuntematon: Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

Silmät

Yleinen: Näköhäiriöt G1–2: 1,3 %

Sydän

Melko harvinainen: Sydämen vajaatoiminta, sydämen rytmihäiriöt
Tuntematon: Sydäninfarkti potilailla, joilla on ennestään sydänsairauksia tai niiden riskitekijöitä

Verisuonisto

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen:	Pahoinvointi G1–4: 74,7 %; G3–4: 7,3 % Oksentelu: G1–4: 54,7 %; G3–4: 6,3 %, tukihoito (kuten setronien anto suun kautta) voivat vähentää pahoinvointia ja oksentelua Ripuli G1–4: 49,7 %; G3–4: 5,7 % Suutulehdus G1–4: 10,4 %; G3–4: 0,9 % Vatsakipu: G1–4: 14,2 % Ummetus G1–4: 19 %; G3–4: 0,9 %, ulostuslääkkeiden 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 %
Yleinen:	Ruokatorvitulehdus G1–3: 3,8 %; G3: 0,3 % Nielemisvaikeudet G1–2: 2,3 %
Melko harvinainen:	Suolitukos G3–4: 0,9 % [poikkeuksellisen fataali] hoitoa voidaan jatkaa, kun suoliston toiminta on palautunut normaaliksi
Tuntematon:	Maha-suolikanavan verenvuoto

Maksa ja sappi

Yleinen:	Maksan häiriöt: G1–2: 1,3 %
Tuntematon:	Maksan toimintakokeiden tulokset tilapäisesti koholla

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleinen:	Alopesiaa voi esiintyä, ja sen on yleensä lievää G1–2: 29,4 %
Yleinen:	Ihoreaktiot G1–2: 5,7 %

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen:	Nivelkipu mukaan lukien leukaluun kipu Lihaskipu G 1–4: 7 %; G3–4: 0,3 %
----------	---

Munuaiset ja virtsatie

Yleinen:	Kipu virtsatessa G1–2: 1,6 % Muut sukuelinten ja virtsateiden häiriöt G1–2: 1,9 %
----------	--

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen:	Väsymys/huonovointisuus G1–4: 36,7 %; G3–4: 8,5 % Kuume G1–4: 13,0 %; G3–4: 12,1 %
Yleinen:	Kipu, myös tuumorialueella G1–4: 3,8 %; G3–4: 0,6 % Vilunväristykset G1–2: 3,8 %

Tutkimukset

Hyvin yleinen:	Painon lasku G1–4: 25 %; G3–4: 0,3 %
Yleinen:	Painon nousu G1–2: 1,3 %

Vinorelbiini-infuusiokonsentraatin käytön yhteydessä havaittiin lisäksi seuraavia haittavaikutuksia: systeemiset allergiset reaktiot, vaikea parestesia, alaraajojen heikkous, sydämen rytmihäiriöt, punastuminen, perifeerinen kylmyys, pyörtäminen, rasisurintakipu, bronkospasmi, interstitiaalinen keuhkosairaus, haimatulehdus, palmoplantaarisen erytrodysestesian oireyhtymä. Akuutti hengitysvajausoireyhtymä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Vinorelbine medac -pehmeiden kapseleiden yliannostus voi aiheuttaa luuytimen hypoplasiaa, johon joskus liittyy infektio, kuumetta, suolitukos ja maksasairauksia.

Hätätoimenpiteet

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

Vastalääke

Vinorelbine medacin yliannostukseen ei ole tunnettua vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Vinka-alkaloidit ja analogit

ATC-koodi: L01C A04

Vaikutusmekanismi

Vinorelbiini on vinka-alkaloidien ryhmään kuuluva antineoplastinen lääke, mutta muista vinka-alkaloideista poiketen vinorelbiinin katarantiiniosaa on muutettu rakenteellisesti. Molekyyylitasolla se vaikuttaa tubuliinien dynaamiseen tasapainoon solujen mikrotubuluksessa. Se estää tubuliinin polymerisaatiota ja sitoutuu ensisijaisesti mitoottisiin mikrotubuluksiin vaikuttaen aksonimikrotubuluksiin vain suurina pitoisuuksina. Tubuliinia spiralisoiwa vaikutus on vähäisempi kuin vinkristiinillä.

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

Pediatriset potilaat

Vinorelbine medacin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Laskimoon annettu vinorelbiini ei osoittanut kliinistä aktiivisuutta kahdessa yksihaaraisessa vaiheen II tutkimuksessa, joihin osallistui 33 ja 46 lapsipotilasta, joilla oli uusiutuneita kiinteitä tuumoreita, mm. rabdomyosarkooma, muu pehmytkudossarkooma, Ewingin sarkooma, liposarkooma, synoviaalinen sarkooma, fibrosarkooma, keskushermoston syöpä, osteosarkooma tai neuroblastooma, annostasoiilla 30–33,75 mg/m² päivinä 1 ja 8 joka kolmas viikko tai kerran viikossa kuuden viikon ajan joka kahdeksas viikko. Toksisuus oli samankaltainen kuin aikuispotilailla (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Vinorelbiinin farmakokineettiset parametrit 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 kun annos 80 mg/m² on annettu.

Absoluuttinen hyötyosuus on noin 40 % eikä samanaikainen ruokailu vaikuta vinorelbiinialtistukseen.

Suun kautta otettuna vinorelbiinin annoksilla 60 ja 80 mg/m² saadaan saman suuriset pitoisuudet veressä kuin laskimonsisäisillä annoksilla 25 ja 30 mg/m².

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

Jakautuminen

Jakautumistilavuus 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 voimakkaasti verisoluihin ja erityisesti verihiutaleisiin (78 %).

Vinorelbiini kertyy merkittävästi keuhkoihin, mikä on arvioitu keuhkobiopsioista, jotka osoittivat jopa yli 300 kertaa suuremman pitoisuuden seerumiin nähden. Vinorelbiini ei kulkeudu keskushermostoon.

Biotransformaatio

Kaikki vinorelbiinin metaboliitit syntyvät sytokromi P450-isoentsyymi CYP 3A4:n avulla lukuun ottamatta 4-O-deasetyyli-vinorelbiiniä, joka todennäköisesti syntyy karboksyyliesteriäsin avulla.

4-O-deasetyyli-vinorelbiini on ainoa aktiivinen metaboliitti ja tärkein veressä havaittu metaboliitti.

Sulfaatti- tai glukuronidikonjugaatteja ei ole havaittu.

Eliminaatio

Vinorelbiinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 40 tuntia. Veripuhdistuma on suuri, lähes sama kuin maksan verenvirtaus, 0,72 l/h/kg (vaihteluväli: 0,32–1,26 l/h/kg).

Eliminaatio munuaisten kautta on vähäistä (<5 % annetusta annoksesta) ja käsittää enimmäkseen kanta-ainetta. Muuttumattoman vinorelbiinin, joka on pääasiainen erittyvä aine, sekä sen metaboliittien pääasiainen eliminaatioreitti on erittyminen sappeen.

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta vinorelbiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Vinorelbiiniansiannon pienentäminen munuaisten vajaatoiminnassa ei kuitenkaan ole tarpeen, koska eliminaatio munuaisten kautta on vähäistä.

Suun kautta annetun vinorelbiinin farmakokinetiikka ei muuttunut lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (bilirubiini < 1,5 x ULN ja ASAT ja/tai ALAT 1,5–2,5 x ULN) annoksella 60 mg/m² eikä kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla (bilirubiini 1,5–3 x ULN, riippumatta ASAT- ja ALAT-arvoista) annoksella 50 mg/m². Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoa, mistä syystä vinorelbiinin käyttö näillä potilailla on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

Iäkkäillä (≥70 v.) ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla tehty oraalista vinorelbiiniä koskeva tutkimus osoitti, että ikä ei vaikuttanut vinorelbiinin farmakokinetiikkaan. Mutta, koska iäkkäät potilaat ovat hauraita, varovaisuutta tulee noudattaa nostettaessa Vinorelbine medac -pehmeiden kapseleiden annoskokoa (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

Vinorelbiini aiheutti kromosomivaurioita, mutta se ei ollut mutageeninen Amesin testissä.

Pidetään todennäköisenä, että vinorelbiini voi aiheuttaa mutageenisia seurauksia ihmiselle (aneuploidian ja polyploidian kehittyminen).

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa vinorelbiini oli sekä alkio- ja sikiötoksinen että teratogeeninen.

Hemodynaamisia vaikutuksia ei havaittu koirissa, jotka saivat suurimman siedetyn vinorelbiiniannoksen. Vain vähäisiä ja merkityksettömiä repolarisaatiohäiriöitä havaittiin kuten muillakin tutkituilla vinka-alkaloideilla.

Sydän- ja verisuonijärjestelmään kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu kädellisillä, joille annettiin vinorelbiiniä toistuvasti 39 viikon ajan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

vedetön etanoli
puhdistettu vesi
glyseroli
makrogoli 400

Kapselin kuori:

liivate
glyseroli
nestemäinen osittain dehydratoitu sorbitoli
titaanidioksidi (E171)
puhdistettu vesi
Vinorelbine medac 20 mg ja 80 mg pehmeät kapselit – keltainen rautaoksidi (E172)
Vinorelbine medac 30 mg pehmeät kapselit – punainen rautaoksidi (E172)

Muut aineet:

painomuste (haihtumaton aineosa – sellakkakiille, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli)
keskipitkäketjuiset triglyseridit

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C –8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/alumiininen läpipainopakkaus.

Pehmeät kapselit on pakattu lapsiturvalliseen läpipainopakkaukseen.

Pakkauskoko:

Vinorelbine medac 20 mg pehmeät kapselit:	Yksi läpipainopakkaus, jossa yksi pehmeä kapseli. Neljä läpipainopakkausta, joissa kussakin yksi pehmeä kapseli.
Vinorelbine medac 30 mg pehmeät kapselit:	Yksi läpipainopakkaus, jossa yksi pehmeä kapseli. Neljä läpipainopakkausta, joissa kussakin yksi pehmeä kapseli.
Vinorelbine medac 80 mg pehmeät kapselit:	Yksi läpipainopakkaus, jossa yksi pehmeä kapseli.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöön ja käsittelyyn liittyvät varotoimet

Avaa pakkaus seuraavasti:

1. Leikkaa läpipainopakkaukseen merkittyä mustaa viivaa pitkin.
2. Vedä pehmeä muovikelmu pois.
3. Paina kapseli alumiinifolion läpi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20 mg: 38605
30 mg: 38607
80 mg: 38608

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.06.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vinorelbine medac 20 mg mjuka kapslar

Vinorelbine medac 30 mg mjuka kapslar

Vinorelbine medac 80 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje mjuk kapsel innehåller vinorelbintartrat motsvarande 20 mg vinorelbin.

Varje mjuk kapsel innehåller vinorelbintartrat motsvarande 30 mg vinorelbin.

Varje mjuk kapsel innehåller vinorelbintartrat motsvarande 80 mg vinorelbin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje mjuk kapsel innehållande 20 mg vinorelbin innehåller 10,54 mg sorbitol.

Varje mjuk kapsel innehållande 30 mg vinorelbin innehåller 15,96 mg sorbitol.

Varje mjuk kapsel innehållande 80 mg vinorelbin innehåller 29,35 mg sorbitol.

Varje mjuk kapsel innehållande 20 mg vinorelbin innehåller 5 mg etanol.

Varje mjuk kapsel innehållande 30 mg vinorelbin innehåller 7,5 mg etanol.

Varje mjuk kapsel innehållande 80 mg vinorelbin innehåller 20 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Kapslar, mjuka

20 mg mjuk kapsel: En oval, ljusbrun mjuk kapsel med en storlek på 9,0 mm x 7,0 mm med ”20” tryckt med svart färg på ytan.

30 mg mjuk kapsel: En avlång, rosa mjuk kapsel med en storlek på 15,0 mm x 6,0 mm med ”30” tryckt med svart färg på ytan.

80 mg mjuk kapsel: En avlång, ljusgul mjuk kapsel med en storlek på 20,0 mm x 8,0 mm med ”80” tryckt med svart färg på ytan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Icke-småcellig lungcancer

Avancerad bröstcancer

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

- **Som enda preparat:**

Rekommenderad regim är:

De första tre administreringarna

60 mg/m² kroppsyta, administrerad en gång per vecka.

Efterföljande administreringar

Efter den tredje administreringen är rekommendationen att dosen Vinorelbine medac ökas till 80 mg/m² en gång i veckan, med undantag för patienter hos vilka neutrofilantalet fallit till under 500/mm³ vid ett tillfälle eller till mellan 500 och 1 000/mm³ vid mer än ett tillfälle under de första tre administreringarna av 60 mg/m².

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

Dosändring

För administreringar som planeras att ges vid 80 mg/m², om neutrofilantalet är under 500/mm³ eller till mellan 500 och 1 000/mm³ vid mer än ett tillfälle, ska administreringen skjutas upp tills patienten har återhämtat sig och dosen minskas från 80 till 60 mg/m² per vecka under de 3 följande administreringarna.

Neutrofilantal efter den 4:e administreringen av 80 mg/m ² /vecka	Neutrofilantal > 1000	Neutrofilantal ≥ 500 och < 1 000 (1 tillfälle)	Neutrofilantal ≥ 500 och < 1 000 (2 tillfällen)	Neutrofilantal < 500
Rekommenderad dos med början vid nästa administrering	80		60	

Det går att på nytt öka dosen från 60 till 80 mg/m² per vecka om inte neutrofilantalet fallit till under 500/mm³ eller till mellan 500 och 1 000/mm³ vid mer än ett tillfälle under 3 administreringar med dosen 60 mg/m² enligt de regler som tidigare definierats för de första 3 administreringarna.

- **Vid kombinationsregimer kommer dosen och behandlingsschemat att anpassas till behandlingsprotokollet**

Baserat på kliniska studier har den orala dosen på 80 mg/m² visat sig motsvara 30 mg/m² av den intravenösa dosen och 60 mg/m² motsvara 25 mg/m².

Detta utgör grunden för kombinationsbehandlingar med alternerande intravenösa och orala beredningar för att underlätta för patienterna.

Vid kombinationsregimer kommer dosen och behandlingsschemat att anpassas till behandlingsprotokollet.

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

Särskilda populationer

Äldre

Klinisk erfarenhet har inte visat några signifikanta skillnader bland äldre patienter med avseende på svarsfrekvens, även om större känslighet hos vissa av dessa patienter inte kan uteslutas. Ålder förändrar inte farmakokinetiken för vinorelbin (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

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

Nedsatt leverfunktion

Vinorelbin kan administreras vid standarddosen 60 mg/m²/vecka till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (bilirubin < 1,5 x ULN och ALAT och/eller ASAT mellan 1,5 och 2,5 x ULN). Till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (bilirubin mellan 1,5 och 3 x ULN, oberoende av ALAT och ASAT) ska Vinorelbine medac administreras vid dosen 50 mg/m²/vecka. Administrering av vinorelbin till patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte eftersom data hos den här populationen är otillräckliga för att fastställa farmokinetik, effekt och säkerhet (se avsnitt 4.4, 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Med tanke på att njurutsöndringen är låg finns det inget farmakokinetiskt skäl för att minska dosen av Vinorelbine medac till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4, 5.2).

Administreringssätt

Vinorelbine medac får endast administreras oralt.

Vinorelbine medac-kapslarna ska sväljas hela med vatten utan att tuggas eller sugas på eftersom vätskan inuti är irriterande och kan vara skadlig om den kommer i kontakt med hud, ögon eller slemhinnor. Kapseln bör tas med föda.

Specifika anvisningar måste följas vid administrering av vinorelbin (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot vinorelbin eller andra vinkaalkaloider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Sjukdom som signifikant påverkar absorption.
- Tidigare signifikant kirurgisk resektion av magsäck eller tunntarm.
- Neutrofilantal < 1 500/mm³ eller allvarlig pågående eller nyligen genomgången infektion (inom 2 veckor).
- Trombocytantal < 100 000/mm³.
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Patienter som kräver långvarig syrgasbehandling.
- I kombination med vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

Vinorelbine medac ska förskrivas av en läkare med erfarenhet av användning av kemoterapi med resurser för att övervaka cytotoxiska läkemedel.

Om patienten av misstag tuggar eller suger på kapseln är vätskan irriterande.

Patienten ska skölja munnen med vatten eller helst med vanlig koksaltlösning.

Om kapseln delas eller skadas är vätskeinhålllet irriterande och kan således orsaka skada om det kommer i kontakt med hud, slemhinnor eller ögon. Skadade kapslar ska inte sväljas och ska återlämnas till apoteket eller läkaren för att kasseras på rätt sätt. Om kontakt uppkommer ska patienten omedelbart skölja noggrant med vatten eller helst med vanlig koksaltlösning.

Vid kräkningar inom några timmar efter läkemedelsintag ska den aktuella dosen inte ges igen. Stödande behandling med t.ex. 5HT₃-antagonister (t.ex. ondansetron, granisetron) kan minska uppkomsten av detta (se avsnitt 4.5).

Vinorelbine medac är associerad med en högre förekomst av illamående/kräkningar än den intravenösa beredningen. Primärprofylax med antiemetika rekommenderas.

På grund av sorbitolinnehållet ska patienter med sällsynt hereditär fruktosintolerans inte ta kapslarna. Detta läkemedel innehåller små mängder etanol (alkohol), mindre än 100 mg per dos.

Detta läkemedel, Vinorelbine medac 20 mg, innehåller 5 mg alkohol (etanol) per mjuk kapsel motsvarande 2,85 %. Mängden i 20 mg av detta läkemedel motsvarar mindre än 1 ml öl eller 1 ml vin.

Detta läkemedel, Vinorelbine medac 30 mg, innehåller 7,5 mg alkohol (etanol) per mjuk kapsel motsvarande 2,85 %. Mängden i 30 mg av detta läkemedel motsvarar mindre än 1 ml öl eller 1 ml vin.

Detta läkemedel, Vinorelbine medac 80 mg, innehåller 20 mg alkohol (etanol) per mjuk kapsel motsvarande 2,85 %. Mängden i 80 mg av detta läkemedel motsvarar mindre än 1 ml öl eller 1 ml vin.

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

Noggrann hematologisk kontroll måste ske under behandlingen (fastställande av hemoglobinhalt och leukocyt-, neutrofil- och trombocytantal samma dag som varje ny administrering sker).

Dosering ska fastställas baserat på hematologisk status.

- Om neutrofilantalet är under 1 500/mm³ och/eller trombocytantalet är under 100 000/mm³ ska behandlingen skjutas upp tills patienten har återhämtat sig.
- 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 till mellan 500 och 1 000/mm³ vid mer än ett tillfälle vid administreringar som ges vid 80 mg/m², ska administreringen inte bara skjutas upp utan också minskas till 60 mg/m² per vecka. Det är möjligt att på nytt öka dosen från 60 till 80 mg/m² per vecka, se avsnitt 4.2.

Under kliniska prövningar då behandlingar initierats vid 80 mg/m² utvecklade ett fåtal patienter omfattande neutropena komplikationer, inklusive patienter med nedsatt funktionsstatus. Därför rekommenderas att startdosen bör vara 60 mg/m² som ökas till 80 mg/m² om dosen tolereras väl enligt beskrivning i avsnitt 4.2.

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

Särskild försiktighet vid användning

Särskild försiktighet ska iakttas vid förskrivning till patienter

- som har haft ischemisk hjärtsjukdom (se avsnitt 4.8)
- med nedsatt funktionsstatus.

Vinorelbin ska inte ges samtidigt med strålbehandling om behandlingsområdet inkluderar levern.

Läkemedlet är specifikt kontraindicerat vid vaccin mot gula febern och samtidig användning med andra levande försvagade vacciner rekommenderas inte. Försiktighet måste iakttas när Vinorelbine medac kombineras med starka hämmare eller inducerare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5) och kombination med fenytoin (liksom alla cytotoxiska medel) och itraconazol (liksom alla vinkaalkaloider) rekommenderas inte.

Vinorelbine medac-kapslar har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion vid följande doseringar:

- 60 mg/m² till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (bilirubin < 1,5 x ULN och ALAT och/eller ASAT mellan 1,5 och 2,5 x ULN)
- 50 mg/m² till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (bilirubin mellan 1,5 och 3 x ULN, oberoende av ALAT- och ASAT-nivå).

Säkerhet och farmakokinetik för vinorelbin förändrades inte hos dessa patienter vid de testade doseringarna. Vinorelbin kapslar har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och användning till dessa patienter rekommenderas således inte (se avsnitt 4.1 och 5.2).

Eftersom njurutsöndringen är låg finns det inget farmakokinetiskt skäl att minska dosen av Vinorelbine medac till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.1 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner som är gemensamma för alla cytotoxiska medel:

På grund av den ökade trombotiska risken vid tumörsjukdomar är behandling med antikoagulantia vanlig. Den höga intraindividuell variationen i koaguleringsbenägenhet vid sjukdom och risken för interaktion mellan orala antikoagulantia och kemoterapi kräver ökad kontroll av INR (International Normalised Ratio) om man beslutar att behandla patienten med orala antikoagulantia.

Samtidig användning är kontraindicerad:

Vaccin mot gula febern: risk för dödlig generaliserad vaccinsjukdom.

Samtidig användning rekommenderas inte:

Levande försvagade vacciner (vaccin mot gula febern, se ”Samtidig användning är kontraindicerad”): risk för generaliserad vaccinsjukdom, eventuellt dödlig. Risken är förhöjd hos patienter som redan är immunsupprimerade på grund av deras underliggande sjukdom. Användning av ett inaktiverat vaccin rekommenderas om ett sådant finns (poliomyelit).

Fenytoin: risk för förvärring av krampanfall som en följd av nedsatt gastrointestinal absorption av fenytoin av cytotoxiska medel eller minskad effekt av cytotoxiska medel på grund av att fenytoin leder till ökad levermetabolism av vinorelbin.

- Samtidig användning som måste övervägas:

Ciklosporin, takrolimus: kraftig immunsuppression med risk för lymfoproliferation.

Interaktioner specifika för vinkaalkaloider:

Samtidig användning rekommenderas inte:

Itrakonazol: ökad neurotoxicitet av vinkaalkaloider på grund av nedsatt levermetabolism.

Samtidig användning som måste övervägas:

Mitomycin C: förhöjd risk för bronkospasm och dyspné. I sällsynta fall har en interstitiell pneumonit observerats.

- Eftersom vinkaalkaloider är kända substrat för P-glykoprotein och det inte finns någon specifik studie, ska försiktighet iaktas när Vinorelbine medac kombineras med starka modulatorer av denna membrantransportör.

Interaktioner specifika för vinorelbin

Vinorelbine medac i kombination med andra läkemedel med känd benmärgstoxicitet förvärrar sannolikt de myelosuppressiva biverkningarna.

Det finns ingen gemensam farmakokinetisk interaktion när vinorelbin kombineras med cisplatin under flera behandlingscykler. Förekomsten av granulocytopeni som associeras med vinorelbin i kombination med cisplatin var emellertid högre än den som associerades med vinorelbin ensamt.

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion observerades när Vinorelbine medac kombinerades med flera andra kemoterapeutiska läkemedel (paklitaxel, docetaxcel, kapecitabin och oralt cyklofosfamid).

Eftersom CYP3A4 i huvudsak är inblandat i metabolismen av vinorelbin kan kombinationer med starka hämmare av detta isoenzym (t.ex. ketokonazol, itrakonazol) öka blodkoncentrationer av vinorelbin och kombinationer med starka inducerare av detta isoenzym (t.ex. rifampicin, fenytoin) kan minska blodkoncentrationer av vinorelbin.

Antiemtika såsom 5HT₃-antagonister (t.ex. ondansetron, granisetron) modifierar inte farmakokinetiken för Vinorelbine medac mjuka 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 den här studien var den rekommenderade dosen av intravenöst vinorelbin var 3:e vecka 22,5mg/m² dag 1 och dag 8 vid kombination med 1 000 mg lapatinib dagligen. Den här typen av kombination ska administreras med försiktighet.

Föda förändrar inte farmakokinetiken för vinorelbin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräcklig data om användning av vinorelbin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat embryotoxicitet och teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Baserat på resultaten av djurstudier och den farmakologiska effekten av läkemedlet, finns en eventuell riska för embryo- och fosterskador. Vinorelbin skall således användas med försiktighet under graviditet, om inte den individuella förväntade nyttan tydligt överväger de eventuella riskerna. Om kvinnan blir gravid under behandlingen ska hon informeras om riskerna för det ofödda barnet och kontrolleras noggrant. Möjligheten till genetisk rådgivning ska övervägas.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandling och i minst 7 månader efter avslutad behandling.

Amning

Det är okänt om vinorelbin utsöndras i bröstmjolk.

Utsöndringen av vinorelbin i mjölk har inte studerats på djur.

En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas och amning måste därför avbrytas innan behandling med Vinorelbine medac påbörjas (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Män som behandlas med Vinorelbine medac bör rådas att inte göra en kvinna gravid under behandling och i minst 4 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.3). Rådgivning angående konservering av sperma ska sökas innan behandlingen inleds eftersom det finns risk att behandling med vinorelbin orsakar irreversibel infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, men baserat på den farmakodynamiska profilen påverkar inte vinorelbin förmågan att framföra fordon och

använda maskiner. Försiktighet krävs dock hos patienter som behandlas med vinorelbin med tanke på vissa biverkningar av läkemedlet (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Den allmänna rapporterade biverkningsfrekvensen fastställdes från kliniska studier på 316 patienter (132 patienter med icke-småcellig lungcancer och 184 patienter med bröstcancer) vilka fått den rekommenderade regimen av vinorelbin (de första tre administreringarna vid 60 mg/m²/vecka följt av 80 mg/m²/vecka).

Biverkningar som rapporterats anges nedan efter organsystemklass och frekvens.

Ytterligare biverkningar poolade efter godkännandet för försäljning och kliniska studier har lagts till enligt MedDRA:s klassificering ”ingen känd frekvens”.

Biverkningarna beskrivs med NCI:s vanliga toxicitetskriterier

Mycket vanliga	≥ 1/10
Vanliga	≥ 1/100, < 1/10
Mindre vanliga	≥ 1/1 000, < 1/100
Sällsynta	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Mycket sällsynta	<1/10 000
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Biverkningar rapporterade med Vinorelbine medac mjuk kapsel:

Erfarenhet före godkännandet för försäljning:

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

Erfarenhet efter godkännandet för försäljning:

Vinorelbine medac mjuka kapslar används som ensamt preparat eller i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel eller målinriktade läkemedel såsom cisplatin eller kapecitabin.

De vanligaste organsystemklasser som var involverade efter godkännandet för försäljning var: ”blodet och lymfsystemet”, ”magtarmkanalen” och ”allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället”. Denna information överensstämmer med erfarenheten före godkännandet för försäljning.

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga:	Bakterie-, virus- eller svampinfektioner utan neutropeni på olika ställen G1-4: 12,7 %; G3-4: 4,4 %
Vanliga:	Bakterie-, virus- eller svampinfektioner som en följd av benmärgsdepression och/eller nedsatt immunsystem (neutropena infektioner) som vanligtvis är reversibla med lämplig behandling. Neutropen infektion G3-4: 3,5 %
Ingen känd frekvens:	Neutropen sepsis Komplicerad septikemi, ibland dödlig Svår sepsis, ibland med annan organsvikt Septikemi

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga:	Benmärgsdepression som främst leder till neutropeni G1-4: 71,5 %; G3: 21,8 %, G4: 25,9 % är reversibel och är den dosbegränsande toxiciteten.
-----------------	---

Leukopeni G1-4: 70,6 %; G3: 24,7 %; G4: 6 %
Anemi G1-4 67,4 %; G3-4: 3,8 %
Trombocytopeni G1-2: 10,8 %
Vanliga: Neutropeni av G4 associerad med feber över 38 °C inklusive febril
neutropeni: 2,8 %
Ingen känd frekvens: Trombocytopeni G3-4
Pancytopeni

Endokrina systemet

Ingen känd frekvens: Abnorm sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH)

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: Anorexi G1-2: 34,5 %; G3-4: 4,1 %
Ingen känd frekvens: Svår hyponatremi

Psykiatriska störningar

Vanliga: Insomni G1-2: 2,8 %

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Neurosensoriska störningar G1-2: 11,1 % var generellt begränsade till
avsaknad av senreflexer och sällan svåra
Vanliga: Neuromotoriska sjukdomar 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 %
Smakstörningar: G1-2: 3,8 %
Mindre vanliga: Ataxi grad 3: 0,3 %
Ingen känd frekvens: Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Ögon

Vanliga: Synnedsättning G1-2: 1,3 %

Hjärtat

Mindre vanliga: Hjärtsvikt, hjärtarytmi
Ingen känd frekvens: Hjärtinfarkt hos patienter med hjärtproblem i anamnesen eller kardiella
riskfaktorer

Blodkär

Vanliga: Arteriell hypertoni G1-4: 2,5 %; G3-4: 0,3 %
Arteriell hypotoni G1-4: 2,2 %; G3-4: 0,6 %

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: Dyspné G1-4: 2,8 %; G3-4: 0,3 %
Hosta: G1-2: 2,8 %
Ingen känd frekvens: Pulmonell embolism

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående G1-4 74,7 %; G3-4: 7,3 %
Kräkningar G1-4: 54,7 %; G3-4: 6,3 %; stödjande behandling (såsom sentron
oralt) kan minska uppkomsten av illamående och kräkningar.
Diarré G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7 %
Stomatit G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9 %
Buksmärta: G1-4: 14,2 %
Förstoppning G1-4: 19 %; G3-4: 0,9 % Förskrivning av laxermedel kan vara
lämpligt till patienter med tidigare anamnes på förstoppning och/eller som har
fått samtidig behandling med morfin eller morfinliknande preparat.

Vanliga:	Magtarmkanalen: G1-4: 11,7 % Esofagit G1-3: 3,8 %; G3: 0,3 % Dysfagi: G1-2: 2,3 %
Mindre vanliga:	Paralytisk ileus G3-4: 0,9 % [exceptionellt dödlig] behandling kan återupptas efter återhämtning till normal tarmrörelse
Ingen känd frekvens:	Gastrointestinal blödning

Lever och gallvägar

Vanliga:	Nedsatt leverfunktion: G1-2: 1,3 %
Ingen känd frekvens:	Övergående ökning på leverfunktionstester

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga:	Alopeci som vanligtvis är lätt G1-2: 29,4 % kan uppkomma
Vanliga:	Hudreaktioner G1-2: 5,7 %

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga:	Artralgi inklusive käksmärta Myalgi G1-4: 7 %, G3-4: 0,3 %
----------	---

Njurar och urinvägar

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga:	Trötthet/sjukdomskänsla G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5 % Feber G1-4: 13,0 %, G3-4: 12,1 %
Vanliga:	Smärta inklusive smärta vid tumörstället G1-4: 3,8 %, G3-4: 0,6 % Frossa: G1-2: 3,8 %

Undersökningar

Mycket vanliga:	Viktninskning G1-4: 25 %, G3-4: 0,3 %
Vanliga:	Viktökning G1-2: 1,3 %

För den intravenösa beredningen av vinorelbin har följande biverkningar rapporterats: systemiska allergiska reaktioner, svår parestesi, svaghet i nedre extremiteter, hjärtrytmrubbningar, rodnad, perifer kyla, kollaps, angina pectoris, bronkospasm, interstitiell pneumopati, pankreatit, hand-fotsyndrom, chocklunga (ARDS).

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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för
läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoserings av Vinorelbine medac mjuka kapslar kan leda till benmärgshypoplasi som ibland associeras med infektion, feber, paralytisk ileus och nedsatt leverfunktion.

Akut åtgärd

Allmänna stödjande åtgärder tillsammans med blodtransfusion, tillväxtfaktorer och bredspektrumantibiotika ska sättas in om läkaren anser att det är nödvändigt. Noggrann kontroll av leverfunktionen rekommenderas.

Antidot

Det finns ingen känd antidot vid överdosering av Vinorelbine medac.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vinkaalkaloider och analoger
ATC-kod: L01C A04

Verkningsmekanism

Vinorelbin är ett antineoplastiskt läkemedel i vinkaalkaloidfamiljen, men till skillnad från alla andra vinkaalkaloider har vinorelbins catharantindel modifierats strukturellt. På molekylnivå påverkar det den dynamiska jämvikten av tubulin i mikrotubuli i cellen. Det hämmar polymerisering av tubulin och binder företrädesvis till mitotiska mikrotubuli och påverkar endast axonala mikrotubuli vid höga koncentrationer. Induktionen av spiralisering av tubulin är mindre än den för vinkristin. Vinorelbin blockerar mitosen vid G2-M, vilket leder till celldöd i interfase eller vid den efterföljande mitosen.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Vinorelbine medac 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 rabdomyosarkom, 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 3:e vecka eller en gång i veckan i 6 veckor var 8:e 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 mellan 1,5 och 3 timmar med en maximal blodkoncentration (C_{max}) på cirka 130 ng/ml efter en dos på 80 mg/m². Absolut biotillgänglighet är cirka 40 % och samtidigt intag av föda förändrar inte exponeringen för vinorelbin.

Oralt vinorelbin vid 60 och 80 mg/m² leder till blodexponering som är jämförbar med den som uppnås med intravenöst vinorelbin vid 25 respektive 30 mg/m² av den intravenösa formen.

Exponeringen för vinorelbin i blod ökar proportionellt med dosen upp till 100 mg/m². Den interindividuella variabiliteten i exponeringen är jämförbar efter intravenös och oral administrering.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady-state är stor, i genomsnitt $21,2 \text{ l.kg}^{-1}$ (intervall: $7,5\text{-}39,7 \text{ l.kg}^{-1}$), vilket indikerar omfattande vävnadsdistribution.

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

Det sker ett signifikant upptag av vinorelbin i lungorna. Detta bedömdes med kirurgiska lungbiopsier vilka visade koncentrationer upp till 300 gånger högre än i serum. Vinorelbin återfinns inte i det centrala nervsystemet.

Metabolism

Alla metaboliter av vinorelbin bildas av CYP 3A4-isoformen av cytokrom P450, med undantag för 4-O-deacetylvinorelbin som sannolikt bildas av karboxylesteraser. 4-O-diacetylvinorelbin är den enda aktiva metaboliten och den som främst observeras i blod.

Varken sulfat- eller glukuronidkonjugat har observerats.

Eliminering

Den genomsnittliga terminala halveringstiden för vinorelbin är cirka 40 timmar. Bloodclearance är hög, när hepatisk blodflöde, och är $0,72 \text{ l/tim/kg}$ (intervall: $0,32\text{-}1,26 \text{ l/tim/kg}$).

Njurutsöndringen är låg ($< 5 \%$ av den administrerade dosen) och består i huvudsak av moderssubstanten. Gallutsöndringen är den dominerande elimineringsvägen för både oförändrat vinorelbin, vilket är den huvudsakliga substans som återfinns, och dess metaboliter.

Särskilda populationer

Nedsatt njur- och leverfunktion:

Effekterna av nedsatt njurfunktion på vinorelbins farmakokinetik har inte studerats. Dosminskning vid nedsatt njurfunktion är dock inte indicerad med vinorelbin på grund av den låga njurelimineringen. Farmakokinetiken för oralt administrerad vinorelbin har inte modifierats efter administrering av 60 mg/m^2 hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (bilirubin $< 1,5 \times \text{ULN}$ och ALAT och/eller ASAT från $1,5$ till $2,5 \times \text{ULN}$) och av 50 mg/m^2 hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (bilirubin från $1,5$ till $3 \times \text{ULN}$, oavsett halterna av ALAT och ASAT). Det saknas data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion och vinorelbin är således kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Äldre

En studie med oralt vinorelbin hos äldre patienter (≥ 70 år) med NSCLC visade att farmakokinetiken för vinorelbin inte påverkas av ålder. Men eftersom äldre patienter är sköra ska försiktighet iakttas vid dosökning av Vinorelbine medac mjuk kapsel (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vinorelbin framkallade kromosomförändringar men var inte mutagent vid Ames test.

Vinorelbin antas kunna orsaka mutagena effekter (induktion av aneuploidi och polyploidi) hos män.

I reproduktionsstudier på djur var vinorelbin letalt för embryo och foster och teratogent.

Inga hemodynamiska effekter sågs hos hund som fick vinorelbin vid maximalt tolererade doser; endast vissa mindre, icke-signifikanta repoliseringsstörningar observerades, liksom med andra testade vinkaalkaloider.

Ingen effekt på det kardiovaskulära systemet observerades hos primater som fick upprepade doser av vinorelbin under 39 veckor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

vattenfri etanol

renat vatten

glycerol

makrogol 400

Kapselhölje:

gelatin

glycerol

partiellt dehydratiserad flytande sorbitol

titandioxid (E171)

renat vatten

Vinorelbine medac 20 mg och 80 mg mjuka kapslar – gul järnoxid (E172)

Vinorelbine medac 30 mg mjuka kapslar – röd järnoxid (E172)

Övriga innehållsämnen:

tryckfärg (icke-flyktig komponent – shellackglasyr, svart järnoxid (E172), propylenglykol)

medellånga triglycerider

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminiumblisterförpackning.

De mjuka kapslarna är förpackade i en barnskyddande blisterförpackning.

Förpackningsstorlek:

Vinorelbine medac 20 mg mjuka kapslar: Förpackning med 1 blister med 1 mjuk kapsel.

Förpackning med 4 blister med 1 mjuk kapsel vardera.

Vinorelbine medac 30 mg mjuka kapslar: Förpackning med 1 blister med 1 mjuk kapsel.

Förpackning med 4 blister med 1 mjuk kapsel vardera.

Vinorelbine medac 80 mg mjuka kapslar: Förpackning med 1 blister med 1 mjuk kapsel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar för att användning/hantering:

Öppna förpackningen så här:

1. Klipp av blistret längs den svarta prickade linjen
2. Dra av den mjuka plastfolien
3. Tryck ut kapseln genom aluminiumfolien

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 38605
30 mg: 38607
80 mg: 38608

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09.06.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.06.2023