

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 Vinorelbine medac 20 mg innehåller vinorelbintartrat motsvarande 20 mg vinorelbin.
Varje mjuk kapsel Vinorelbine medac 30 mg innehåller vinorelbintartrat motsvarande 30 mg vinorelbin.
Varje mjuk kapsel Vinorelbine medac 80 mg 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. LÄKEMEDELSFORM

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 monoterapi:**

Rekommenderad doseringsregim är:

De första tre administreringstillfällena

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

Efterföljande administreringstillfällen

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 under 500/mm³ vid ett tillfälle eller till mellan 500 och 1 000/mm³ vid mer än ett tillfälle under de första tre administreringstillfällena av 60 mg/m².

Neutrofilantal under de första tre doserna med 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 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 administreringstillfällena.

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

Det går att på nytt öka dosen från 60 till 80 mg/m² per vecka om inte neutrofilantalet fallit 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 administreringstillfällena.

- **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 kroppsyta (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).

Pediatrisk 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 farmakokinetik, effekt och säkerhet (se avsnitt 4.4, 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Då 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).

Administreringsätt

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 väsentligt kirurgisk avlägsnande 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 och 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 vätskehalten 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 området 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 kräkningar (se avsnitt 4.5).

Vinorelbine medac är associerad med en högre incidens 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 iaktas 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 iaktas när Vinorelbine medac kombineras med starka hämmare eller inducerare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5) och kombination med

fenytoin (liksom alla cytotoxiska medel) och itrakonazol (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 livshotande generaliserad vaccinsjukdom.

Samtidig användning rekommenderas inte:

Levande försvagade vacciner (vaccin mot gula febern, se ”Samtidig användning är kontraindicerad”): risk för generaliserad vaccinsjukdom, eventuellt livshotande. Risken är förhöjd hos patienter som redan är immunosupprimerade 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, orsakat av det cytotoxiska läkemedlet. Alternativt minskad effekt av det cytotoxiska läkemedlet på grund av att fenytoin orsakar ökad levermetabolism av vinorelbin.

- Samtidig användning som måste övervägas:

Ciklosporin, takrolimus: kraftig immunosuppression med risk för lymfoproliferation.

Interaktioner specifika för vinkaalkaloider:

Samtidig användning rekommenderas inte:

Itakonazol: 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 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, docetaxel, kapecitabin och oralt cyklofosamid).

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

Antiemetika 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 risk för embryo- och fosterskador. Vinorelbin ska 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 doseringsregimen av vinorelbin (de första tre administreringstillfällena 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:	Synnedstättning G1-2: 1,3 %
----------	-----------------------------

Hjärtat

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

Blodkärl

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.

Magtarmkanalen: G1-4: 11,7 %

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

Dysfagi: G1-2: 2,3 %

Mindre vanliga: Paralytisk ileus G3-4: 0,9 % [i undantagsfall livshotande] 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: Viktminskning 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).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

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

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 spiralering av tubulin är mindre än den för vinkristin. Vinorelbin blockerar mitosen vid G2-M, vilket leder till celledöd 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 modersubstansen. 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

delvis 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 (vid 2 °C-8 °C) 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 destruktions 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: 61345
30 mg: 61346
80 mg: 61347

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-04-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-06-19