

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vinorelbine Accord 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 10 mg vinorelbin (som vinorelbintartrat)

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vinorelbin är avsett för behandling av vuxna:

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

Icke-småcellig lungcancer

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

Metastaserad bröstcancer

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

Maximal tolererad dos per administrering: 35,4 mg/m² kroppsytan.

Maximal total dos per administrering: 60 mg.

Äldre:

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

Dosjustering:

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

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

Intratekal användning är kontraindicerad.

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Intratekal administrering är kontraindicerad
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra vinkaalkaloider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Antal neutrofila granulocyter <1 500/mm³ eller allvarlig återkommande eller nylig infektion (inom 2 veckor)
- Trombocyttal under 100 000/mm³
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Kvinnor i fertil ålder som inte använder en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.6)
- I kombination med vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

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

Vinorelbin får bara administreras intravenöst.

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

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

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

Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vanliga interaktioner med cytotoxiska medel:

På grund den ökade risken för tromboser vid tumörer är antikoagulationsbehandling vanlig. Den höga intraindividuell variationen hos koagulationsförmågan vid sjukdom och risken för interaktion mellan perorala antikoagulantia och cytostatika kräver tätare kontroller av INR (International Normalised Ratio) om patienten måste behandlas med perorala antikoagulantia.

Samtidig användning kontraindicerad:

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

Samtidig användning rekommenderas inte:

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

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

Samtidig användning måste övervägas:

Ciklosporin, takrolimus: kraftig immunsuppression med risk för lymfoproliferation.

Interaktioner specifika för vinkaalkaloider:

Samtidig användning rekommenderas inte:

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

Samtidig användning måste övervägas:

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

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

Interaktioner specifika för vinorelbin:

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Vinorelbin ska därför inte användas under graviditet, om inte den individuella förväntade nyttan klart överväger de eventuella riskerna. Kvinnor ska inte bli gravida under behandling med vinorelbin.

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

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

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

På grund av vinorelbins gentoxiska potential (se avsnitt 5.3) ska fertila kvinnor använda en effektiv preventivmetod under behandling med vinorelbin och under 7 månader efter avslutad behandling.

Män ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med vinorelbin och under 4 månader efter avslutad behandling.

Amning

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

Fertilitet

Vinorelbin kan ha gentoxiska effekter. Därför ska män som behandlas med vinorelbin inte göra sin partner gravid under behandling och upp till 4 månader efter avslutad behandling. Råd om förvaring av sperma bör sökas före behandlingen eftersom det finns en risk för bestående sterilitet efter behandling med vinorelbin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

Detaljerad information om biverkningar:

Reaktioner beskrevs med användning av WHO:s klassificering (grad 1 = G1; grad 2 = G2; grad 3 = G3; grad 4 = G4; grad 1-4 = G1-4; grad 1-2 = G1-2; grad 3-4 = G3-4).

Infektioner och infestationer

Vanliga: bakterie-, virus- eller svampinfektioner på olika ställen (andningsvägar, urinvägar, magtarmkanal osv.), lindriga till måttliga och vanligtvis reversibla med lämplig behandling.

Mindre vanliga: svår sepsis, ibland med annan organsvikt. Septikemi.

Mycket sällsynta: komplicerad septikemi, ibland dödlig.

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

Blodet och lymfsystemet

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

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

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

Immunsystemet

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

Endokrina systemet

Ingen känd frekvens: tillstånd med inadekvat utsöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH).

Metabolism och nutrition

Sällsynta: svår hyponatremi.

Ingen känd frekvens: anorexi.

Centrala och perifera nervsystemet

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

Mindre vanliga: svår parestesi med sensoriska och motoriska symtom är infrekventa .

Dessa effekter är oftast reversibla.

Ingen känd frekvens: huvudvärk, yrsel, ataxi, posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Hjärtat

Sällsynta: ischemisk hjärtsjukdom (angina pectoris, myokardinfarkt som ibland är dödlig).

Mycket sällsynta: takykardi, palpitationer och förändrad hjärtrytm.

Ingen känd frekvens: hjärtsvikt.

Blodkärll

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

Sällsynta: allvarlig hypotoni, kollaps.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

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

Sällsynta: interstitiell lungsjukdom, ibland dödlig, har rapporterats.

Ingen känd frekvens: Hosta G1-2, akut respiratoriskt andnödssyndrom, ibland dödligt. Pulmonell embolism

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: stomatit (G1-4: 15 % med Vinorelbine Accord som monoterapi). Illamående och kräkningar (G1-2: 30,4 % och G3-4: 2,2 %). Antiemetisk behandling kan minska deras uppkomst. Förstoppning är huvudsymtomet (G3-4: 2,7 %), som i sällsynta fall utvecklas till paralytisk ileus med Vinorelbine Accord som monoterapi och (G3-4: 4,1 %) med Vinorelbine Accord i kombination med annan kemoterapi.

Vanliga: diarré, vanligtvis lindrig till måttlig.

Sällsynta: paralytisk ileus – behandling kan återupptas när patienten återfått normal tarmfunktion.

Pankreatit har rapporterats.

Ingen känd frekvens: Gastrointestinal blödning, allvarlig diarré, buksmärta.

Lever och gallvägar

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

Hud och subkutan vävnad

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

Sällsynta: generaliserade hudreaktioner har rapporterats med Vinorelbine Accord.

Ingen känd frekvens: hand- och fotsyndrom, hudhyperpigmentering (Serpentine Supravenous Hyperpigmentation)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: artralgi, inklusive smärta i käken och myalgi.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

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

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

Ingen känd frekvens: frossa G1-2.

Undersökningar och provtagningar

Ingen känd frekvens: viktninskning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Sjukvårdspersonalen uppmanas att rapportera alla misstänkta biverkningar via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Symtom

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

Akutåtgärder

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

Antidot

Det finns ingen känd antidot för överdosering med Vinorelbine Accord.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

ATC-kod: L01CA04

Vinorelbin är en antineoplastisk aktiv substans i familjen vinkaalkaloider, men till skillnad från alla andra vinkaalkaloider har katarantindelen av vinorelbin genomgått en strukturell förändring. På molekylnivå påverkar det den dynamiska jämvikten av tubulin i cellens mikrotubulära system. Vinorelbin hämmar polymerisering av tubulin och binder företrädesvis till mitotiska mikrotubuli och påverkar endast axonala mikrotubuli vid höga koncentrationer. Induktion av spiralisering av tubulin är mindre än den för vinkristin. Vinorelbin blockerar mitosen i fas G2-M och leder till celldöd vid interfase eller vid den följande mitosen.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska parametrarna för vinorelbin testades i blod.

Distribution

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

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

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

Metabolism

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

Inga sulfatkonjugater och glukuronid sågs.

Eliminering

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

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

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Effekterna av njursvikt på vinorelbins tillgänglighet har inte utvärderats.

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

En första studie har visat effekterna av leversvikt på vinorelbins farmakokinetik. Studien utfördes på patienter med levermetastaser från bröstcancer och visade att förändringar av genomsnittlig clearance av vinorelbin bara detekterades när över 75 % av levern var inblandad.

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

Som en säkerhetsåtgärd rekommenderas dock en nedsatt dos på 20 mg/m^2 och noggrann kontroll av blodparametrar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

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

6.3 Hållbarhet

Öppnad förpackning: 2 år

Hållbarhet efter spädning

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

Ur mikrobiologisk synpunkt bör, om inte metoden för öppning/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering, produkten användas omedelbart efter spädning.

Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden. Får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Vinorelbine Accord finns i:

Injektionsflaska à 1 ml

Injektionsflaska à 5 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast utbildad personal ska preparera och administrera Vinorelbine Accord. Försiktighet ska iakttagas för att förhindra att gravid personal exponeras.

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

54761

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-12-20/2019-12-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-30