

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vinorelbine Orifarm 20 mg mjuk kapsel.
Vinorelbine Orifarm 30 mg mjuk kapsel.
Vinorelbine Orifarm 80 mg mjuk kapsel.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vinorelbine Orifarm 20 mg innehåller vinorelbintartrat motsvarande 20 mg vinorelbin.
Vinorelbine Orifarm 30 mg innehåller vinorelbintartrat motsvarande 30 mg vinorelbin.
Vinorelbine Orifarm 80 mg innehåller vinorelbintartrat motsvarande 80 mg vinorelbin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje mjuk kapsel innehållande 20 mg vinorelbin innehåller 38 mg sorbitol.
Varje mjuk kapsel innehållande 30 mg vinorelbin innehåller 60 mg sorbitol.
Varje mjuk kapsel innehållande 80 mg vinorelbin innehåller 100 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel.

20 mg: oval ljusbrun mjuk kapsel. Kapselns storlek är ca 11 x 7 mm.
30 mg: avlång rosa mjuk kapsel. Kapselns storlek är ca 18 x 6 mm.
80 mg: avlång ljusgul mjuk kapsel. Kapselns storlek är ca 21 x 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Icke småcellig lungcancer hos vuxna patienter.
Avancerad bröstcancer hos vuxna där annan behandling ej kan ges.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Hos vuxna patienter:

Rekommenderad dosering vid monoterapi:

Första tre administreringstillfällena

60 mg/m² kroppsytta 1 gång per vecka.

Därefter följande administreringstillfällen

Efter den tredje dosen rekommenderas att dosen av vinorelbin ökas till 80 mg/m² kroppsytta en gång per vecka, utom för patienter där neutrofilantalet fallit under 500/mm³ vid ett tillfälle eller till mellan 500/mm³ och 1 000/mm³ vid mer än ett tillfälle under den inledande behandlingen med 60 mg/m².

Neutrofilantal under de första tre doserna med 60 mg/m ² /vecka	Neutrofilantal >1000	Neutrofilantal ≥500 och <1000 (1 tillfälle)	Neutrofilantal ≥500 och <1000 (2 tillfällen)	Neutrofilantal <500
Rekommenderad dos från och med den 4:e dosen	80	80	60	60

Dosändring

Om neutrofilantalet sjunker under 500/mm³ eller, vid mer än ett tillfälle, till mellan 500 och 1 000/mm³, ska all behandling på dosnivå 80 mg/m² skjutas upp tills en återhämtning skett och dosen ska reduceras från 80 till 60 mg/m² per vecka vid de följande tre administreringstillfällena.

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

Det är möjligt att åter öka dosen från 60 till 80 mg/m² per vecka om neutrofilantalet inte någon gång fallit under 500/mm³ eller till mellan 500 och 1 000/mm³ vid mer än ett tillfälle under de 3 administreringarna på dosnivå 60 mg/m², enligt samma regler som definierats för de första 3 administreringstillfällena.

I kliniska studier har en oral dos på 80 mg/m² visats motsvara en intravenös dos på 30 mg/m² och en oral dos på 60 mg/m² motsvara en intravenös dos på 25 mg/m².

Detta utgör grunden för kombinationsbehandling med alternerande intravenös och oral dosering i syfte att underlätta för patienterna.

För kombinationsbehandling anpassas doseringen och doseringsschemat efter behandlingsprotokollet.

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

Äldre

Klinisk erfarenhet har inte visat någon signifikant skillnad mellan äldre patienter vad gäller respons rate, även om större känslighet hos vissa av dessa patienter inte kan uteslutas. Ålder påverkar inte vinorelbins farmakokinetik (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt vid behandling av barn har ej fastställts och administrering till barn rekommenderas därför inte (se avsnitt 5.1).

Nedsatt leverfunktion

Vinorelbin i standarddos 60 mg/m²/vecka kan ges till patienter med lindrig leversjukdom (bilirubin < 1,5 x ULN och ALAT och/eller ASAT mellan 1,5 och 2,5 x ULN). Till patienter med måttlig leversjukdom (bilirubin mellan 1,5 och 3 x ULN, oavsett ALAT- och ASAT-nivå) ska vinorelbin ges vid dosen 50 mg/m²/vecka. Administrering av vinorelbin till patienter med svår leversjukdom **rekommenderas inte, eftersom det inte finns tillräckligt med data om denna population för att farmakokinetik, effekt och säkerhet ska kunna fastställas (se avsnitt 4.4 och 5.2).**

Nedsatt njurfunktion

Eftersom den renala utsöndringen är låg föreligger inga farmakokinetiska skäl för att minska dosen av vinorelbin till patienter med njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Vinorelbin Orifarm mjuka kapslar får enbart administreras oralt.

Vinorelbine Orifarm-kapslarna ska sväljas hela med vatten utan att tuggas eller sugas på. Det rekommenderas att kapslarna intas med måltid.

För bruksanvisning/hantering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller någon annan vincaalkaloid, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Sjukdom som signifikant inverkar på absorptionen.
- Tidigare väsentligt kirurgiskt avlägsnande av magsäck eller tunntarm.
- Neutrofilantal $<1\ 500/\text{mm}^3$ eller allvarlig pågående eller nyligen genomgången infektion (inom 2 veckor).
- Trombocyttal $<100\ 000/\text{mm}^3$.
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Patienter som kräver långtidsbehandling med syrgas.
- I kombination med vaccin mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Vinorelbin ska förskrivas av en läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling och resurser att övervaka cytotoxiska läkemedel.

Om patienten av misstag tuggat eller sugit på kapseln skall munnen sköljas, helst med fysiologisk koksaltlösning, eller alternativt med vatten.

Om en kapsel delas eller skadas, är det flytande innehållet i kapslarna skadligt vid kontakt med hud, slemhinnor och ögon. Skadade kapslar skall ej användas utan återlämnas till apoteket eller läkare för att förstöras enligt gällande anvisningar. Om kontakt med innehållet ändå sker ska området sköljas noggrant med fysiologisk koksaltlösning eller i andra hand vatten.

Vid fall av kräkning inom några timmar efter intag av en dos ska upprepad administrering av den aktuella dosen ej ske. Understödjande behandling (t ex med metoklopramid eller 5HT3-antagonister t ex ondansetron, granisetron) kan minska risken för kräkningar (se avsnitt 4.5).

Vinorelbine Orifarm mjuk kapsel förknippas med högre incidens av illamående/kräkningar än infusionsvätskan. Primärprofylax med antiemetika rekommenderas.

Behandlingen skall utföras under noggrann hematologisk kontroll (bestämning av hemoglobinnivå, leukocyt-, neutrofil- och trombocyttantal före varje administreringstillfälle).

Doseringen skall fastställas genom hematologiskt status.

- Om neutrofilantalet är under $1\ 500/\text{mm}^3$ och/eller trombocyttantalet är under $100\ 000/\text{mm}^3$, skall behandlingen uppskjutas tills en återhämtning skett.
- Vid dosökning från 60 till 80 mg/m² per vecka efter den tredje administreringen, se avsnitt 4.2.
- Om neutrofilantalet är under $500/\text{mm}^3$, eller mer än en gång mellan 500 och $1\ 000/\text{mm}^3$ vid

administrering av dosen 80 mg/m² skall administreringen inte bara skjutas upp utan också reduceras till 60 mg/m²/vecka. Det är möjligt att öka dosen igen från 60 till 80 mg/m²/vecka (se avsnitt 4.2).

Då man i kliniska prövningar inlett behandlingen på dosnivån 80 mg/m² utvecklade några få patienter uttalade neutropena komplikationer vilket inkluderade patienter med dåligt allmäntillstånd. Därför rekommenderas att behandlingen inleds med 60 mg/m² för att ökas till 80 mg/m² endast om dosen tolereras (se avsnitt 4.2).

Om patienten uppvisar tecken eller symptom på infektion skall en omedelbar utredning genomföras.

Försiktighet

Särskild försiktighet ska iakttas vid förskrivning till patienter som haft ischemisk hjärtsjukdom (se avsnitt 4.8) eller patienter med dåligt allmäntillstånd.

Vinorelbin skall ej ges samtidigt som strålbehandling om strålområdet omfattar levern.

Vaccin mot gula febern är specifikt kontraindicerat. Samtidig användning av andra levande försvagade vacciner rekommenderas inte. Försiktighet måste iakttas när vinorelbin kombineras med starka hämmare eller inducerare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5) och läkemedlet rekommenderas inte i kombination med fenytoin (i likhet med alla cytostatika) eller itraconazol (i likhet med alla vinca-alkaloider).

Oralt vinorelbin har studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion vid följande dosering:

- 60 mg/m² till patienter med lindrig leverfunktionsnedsättning (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 allvarlig leverfunktionsnedsättning (bilirubin mellan 1,5 och 3 x ULN, oavsett ALAT- och ASAT-nivå).

Vinorelbins säkerhet och farmakokinetik förändrades inte hos dessa patienter vid de testade doseringarna. Oralt vinorelbin har inte studerats hos patienter med allvarlig leversjukdom. Användning till dessa patienter rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Eftersom den renala utsöndringen är låg finns det ingen farmakokinetisk grund för att reducera dosen av vinorelbin till patienter med försämrad njurfunktion (se avsnitt 4.1 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner gemensamma för alla cytostatika:

Orala antikoagulantia: På grund av den ökade trombosrisken i samband med tumörsjukdomar är behandling med antikoagulantia vanligt förekommande. Den höga intra-individuella variabiliteten i koagulationsbenägenhet vid sjukdom och risken för interaktioner mellan orala antikoagulantia och kemoterapi kräver en ökad monitorering av INR (International Normalised Ratio) i de fall det beslutas att behandla patienten med orala antikoagulantia.

Samtidig användning kontraindicerad:

Vaccin mot gula febern är kontraindicerat på grund av risk för fatal generaliserad vaccinsjukdom.

Samtidig användning rekommenderas inte:

Levande försvagade vacciner: Det finns risk för generaliserad vaccinsjukdom som kan vara dödlig. Risken är förhöjd hos immunosuppressiva patienter genom deras underliggande sjukdom. Användning av inaktiverade vacciner rekommenderas om möjligt (t ex poliomyelitis).

Fenytoin: risk för förvärrade kramper på grund av en minskning av den gastrointestinala absorptionen av fenytoin eller minskad effekt av det cytotoxiska läkemedlet på grund av att fenytoin orsakar ökad levermetabolism (som leder till minskade koncentrationer av vinorelbin i blod).

Samtidig användning som kräver övervägande:

Ciklosporin, takrolimus: Uttalad immunsuppression med risk för lymfoproliferation.

Interaktioner specifika för vinca-alkaloider:

Samtidig användning rekommenderas inte:

Itrakonazol: Risk för neurotoxicitet hos vinorelbin på grund av minskad levermetabolism orsakad av itrakonazol.

Samtidig användning som kräver övervägande:

Mitomycin C: Risken för bronkospasm och dyspné är förhöjd, och i sällsynta fall har interstitiell pneumonit observerats.

Eftersom vinca-alkaloider är kända substrat för P-glykoprotein och eftersom det inte finns någon specifik studie, ska försiktighet iaktas om vinorelbin kombineras med starka modulatorer av denna membrantransportör.

Interaktioner specifika för vinorelbin:

Vid kombination av vinorelbin med andra läkemedel med känd benmärgstoxicitet är det troligt att de myelosuppressiva biverkningarna förvärras.

Inga betydande farmakokinetiska interaktioner har observerats när vinorelbin kombinerats med cisplatin under flera behandlingscykler. Förekomsten av granulocytopeni var dock högre vid behandling med vinorelbin i kombination med cisplatin än vid behandling med enbart vinorelbin.

Inga kliniskt signifikanta interaktioner har observerats när vinorelbin kombinerats med ett flertal andra cytostatika (paklitaxel, docetaxel, capecitabin och oralt cyklofosfamid).

Då vinorelbin metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4, kan en kombination med starka hämmare av detta isoenzym (t ex ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, HIV-proteashämmare, klaritromycin, telitromycin) öka koncentrationen av vinorelbin i blod, och en kombination med starka inducerare av detta isoenzym (t ex rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbiturater, Johannesört) minska koncentrationen av vinorelbin i blod.

Antiemetiska läkemedel som 5HT₃-antagonister (t ex ondansetron, granisetron) påverkar inte farmakokinetiken för vinorelbin 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 denna studie var den rekommenderade dosen av intravenöst vinorelbin i ett 3-veckorsschema 22,5 mg/m² dag 1 och dag 8, i kombination med 1 000 mg lapatinib dagligen. Denna typ av kombination ska ges med försiktighet.

Samtidigt intag av föda påverkar inte farmakokinetiken för vinorelbin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräcklig mängd data från användning av vinorelbin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat embryotoxicitet och teratogenicitet (se avsnitt 5.3). På grundval av resultaten från djurstudier och läkemedlets farmakologiska verkan finns det en potentiell risk för embryo- och fosterskador. Vinorelbin ska därför inte användas under graviditet, såvida inte de individuellt förväntade fördelarna klart överväger de

potentiella riskerna. Om en kvinna blir gravid under behandlingen ska hon informeras om riskerna för det ofödda barnet och följas noga. Möjligheten till genetisk rådgivning ska övervägas.

Amning

Det är okänt om vinorelbin utsöndras i bröstmjolk. Vinorelbin är kontraindicerat under amning. Därför ska antingen behandlingen sättas ut eller amningen avslutas.

Fertilitet

Både män och kvinnor som är sexuellt aktiva måste använda ett säkert preventivmedel under behandlingen och i minst 3 månader efter behandlingen. Rådgivning angående konservering av sperma ska sökas innan behandlingen inleds eftersom det finns risk att vinorelbinbehandling orsakar irreversibel infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Baserat på den farmakodynamiska profilen påverkar vinorelbin inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Med tanke på vissa biverkningar av läkemedlet (se avsnitt 4.8) måste dock försiktighet iaktas för patienter som behandlas med vinorelbin.

4.8 Biverkningar

Uppgifter om den totala förekomsten av biverkningar har erhållits från kliniska studier på 316 patienter (132 patienter med icke småcellig lungcancer samt 184 patienter med bröstcancer) vilka fått vinorelbin kapslar i den rekommenderade doseringen (först tre administreringar med 60 mg/m²/vecka därefter 80 mg/m²/vecka).

Inrapporterade biverkningar omnämns nedan per organsystem och frekvens. Ytterligare biverkningar baserade på erfarenheter efter marknadsintroduktionen och kliniska prövningar har lagts till enligt MedDRA-klassificering under frekvensen "Ingen känd frekvens". Reaktionerna beskrevs genom användning av NCI CTCAE-kriterierna.

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 för vinorelbin mjuka kapslar:

Erfarenhet före marknadsföring:

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

Erfarenhet efter marknadsföring:

Vinorelbin mjuk kapsel används som monoterapi eller i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel som cisplatin eller capecitabin.

De vanligast inrapporterade biverkningarna efter marknadsintroduktion berör följande organklasser: "Blodet och lymfsystemet", "Magtarmkanalen" och "Allmänna symtom och symtom på administreringsstället". Denna information överensstämmer med erfarenheten före marknadsföring.

Infektioner och infestationer	Mycket vanliga: Bakteriella, virala eller svampinfektioner utan neutropeni med olika lokalisering, G1-4: 12,7%; G3-4: 4,4%. Vanliga: Bakteriella, virala eller svampinfektioner beroende på benmärgsdepression och/eller nedsatt immunförsvar (neutropena infektioner) som vanligtvis är reversibla med lämplig behandling. Neutropen infektion: G3-4: 3,5%. Ingen känd frekvens: Neutropen sepsis. Komplicerad septikemi, ibland med dödlig utgång. Svår sepsis, i vissa fall med annan organsvikt. Septikemi.
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga: Benmärgsdepression ledande till främst neutropeni G1-4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G4: 25,9 %, 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 G4 associerad med feber över 38 °C inklusive febril neutropeni: 2,8 %. Ingen känd frekvens: Trombocytopeni G3-4. Pancytopeni.
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens: Onormal utsöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga: Anorexi G 1-2: 34,5 %; G 3-4: 4,1 %. Ingen känd frekvens: Allvarlig hyponatremi.
Psykiska störningar	Vanliga: Insomnia: G1-2: 2,8%.
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga: Neurosensiska rubbningar: G1-2: 11,1 % vanligen begränsade till förlust av senreflexer och sällan allvarliga. Vanliga: Neuromotoriska rubbningar: 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%. Smakförändringar: 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 och hjärtrytmrubbning. Ingen känd frekvens: Hjärtinfarkt hos patienter med hjärtbesvär i anamnesen eller kardiella riskfaktorer.
Blodkärl	Vanliga: Hypertension: G1-4: 2,5%; G3-4: 0,3%. Hypotension: G1-4: 2,2%; G3-4: 0,6%.
Andningsvägar, bröstkorg 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%, understödjande behandling (som perorala setroner) kan reducera förekomsten 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 anamnes på förstoppning och/eller som erhåller samtidig behandling med morfin eller morfin-liknande läkemedel. Magbesvär: 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% rapporterades (i undantagsfall fatalt). Behandlingen kan återupptas när tarmen återgått till normal motilitet. Ingen känd frekvens: Gastro-intestinal blödning.
Lever och gallvägar	Vanliga: Hepatiska rubbningar: G1-2: 1,3%.

	Ingen känd frekvens: Övergående förhöjda värden på leverfunktionstester
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga: Alopeci, vanligtvis av mild art, G1-2: 29,4% kan uppträda Vanliga: Hudreaktioner G1-2: 5,7%.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga: Artralgi inkluderande smärta i käken Myalgi: G1-4: 7 %, G3-4: 0,3%.
Njurar och urinvägar	Vanliga: Dysuri: G1-2: 1,6%, Andra genitourinära 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 inkluderande smärta vid tumörstället: G 1-4: 3,8%, G3-4: 0,6%. Frossa: G1-2: 3,8%.
Undersökningar	Mycket vanliga: Viktförlust: G1-4: 25%, G3-4: 0,3%. Vanliga: Viktökning: G1-2: 1,3%.

För den intravenösa formuleringen av vinorelbin rapporterades följande ytterligare biverkningar: systemiska allergiska reaktioner, svåra parestesier, svaghet i nedre extremiteter, hjärtrytmrubbningar, rodnad, perifer kyla, kollaps, angina pectoris, bronkospasm, interstitiell pneumopati, pankreatit och palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom.

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 till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom:

Överdoser med vinorelbin kapslar kan resultera i benmärgshypoplasi, ibland förenad med infektion, feber, paralytisk ileus och leverbesvär.

Hantering:

Generell symptomatisk behandling tillsammans med blodtransfusion, tillväxtfaktorer och bredspektrumantibiotika skall sättas in efter bedömning av behandlande läkare. Det finns ingen känd antidot för vinorelbin. Noggrann kontroll av leverfunktionen rekommenderas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatika och immunmodulerande medel, vinca-alkaloider och -analoger, ATC-kod: L01C A04

Vinorelbin är ett antineoplastiskt läkemedel av vinca-alkaloidfamiljen, men till skillnad från alla andra vinca-alkaloider har vinorelbins catharantindel modifierats. På molekylnivå påverkar vinorelbin den dynamiska jämvikten av tubulin i mikrotubuli i cellen. 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 vid G2-M, vilket orsakar celldöd i interfase eller vid påföljande mitos.

Vinorelbins säkerhet och effekt 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 rhabdomyosarkom, 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 tredje vecka eller en gång i veckan i 6 veckor var åttonde 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 efter 1,5-3 timmar, med en maximal blodkoncentration (C_{max}) på ca 130 ng/ml, vid dosnivån 80 mg/m². Den absoluta biotillgängligheten är omkring 40% och samtidigt intag av föda påverkar ej upptaget av vinorelbin. Oral dosering med 60 och 80 mg/m² vinorelbin motsvarar intravenös dosering med 25 respektive 30 mg/m². Exponeringen för vinorelbin i blod ökar proportionellt med dosen upp till 100 mg/m². Den interindividuella variabiliteten i upptag är jämförbar för oralt och intravenöst administrerat vinorelbin.

Distribution

Vinorelbin har en stor distributionsvolym vid steady state, i genomsnitt 21,2 l/kg (intervall 7,5- 39,7 l/kg), vilket tyder på omfattande vävnadsdistribution.

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

Pulmonella kirurgiska biopsier har visat att vinorelbin har ett betydande upptag i lungorna med koncentrationer upp till 300-faldigt högre än i serum. Vinorelbin återfinns inte i centrala nervsystemet.

Metabolism

Vinorelbin metaboliseras främst via CYP3A4-isoform av cytokrom P450. Alla metaboliter har identifierats och ingen är aktiv utom 4-O-deacetylvinorelbin, som är den viktigaste metaboliten i blod.

Varken sulfat- eller glukuronidkonjugat har observerats.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden i eliminationsfasen är ca 40 timmar. Clearance är högt, 0,72 l/h/kg (intervall 0,32-1,26 l/h/kg) vilket är samma storleksordning som hepatiskt flöde. Den renala eliminationen är låg (<5% av administrerad dos) och består främst av oförändrat vinorelbin. Utsöndring via gallan är den huvudsakliga eliminationsvägen både för metaboliter och för oförändrat vinorelbin, som är den huvudsakliga utsöndrade substansen.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Effekten av njurdysfunktion på vinorelbins farmakokinetik har inte studerats. Dosreduktion vid reducerad njurfunktion är inte indikerat för vinorelbin på grund av låg renal elimination.

Farmakokinetiken för oralt administrerat vinorelbin ändrades inte efter administrering av 60 mg/m² till patienter med lindrig leverfunktionsnedsättning (bilirubin <1,5xULN och ALT och/eller AST mellan 1,5 och 2,5 x ULN) och 50 mg/m² till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (bilirubin från 1,5 till 3 x ULN, oavsett ALT- och AST-nivå). Vinorelbin rekommenderas inte till patienter med allvarlig leversjukdom, då inga data finns tillgängliga (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Äldre patienter

En studie med oralt vinorelbin till äldre patienter (≥ 70 år) med icke småcellig lungcancer visade att ålder inte har någon inverkan på vinorelbins farmakokinetik. Eftersom äldre patienter är svaga ska dock försiktighet iakttas när dosen av vinorelbin mjuka kapslar ökas (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Ett starkt samband har visats mellan blodexponering och reducering av leukocyter och granulocyter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagen och karcinogen potential

Vinorelbin inducerar kromosomförändringar, men är inte mutagent i Ames test. Vinorelbins inverkan på kärnspolen kan leda till felaktig distribution av kromosomer. I djurstudier administrerades vinorelbin intravenöst och inducerade aneuploidi och polyploidi. Därför kan det antas att vinorelbin kan ha en mutagen effekt (tecken på aneuploidi) också i människa.

Resultaten från karcinogenicitetsstudier, där vinorelbin gavs intravenöst varannan vecka för att undvika toxiska effekter, var negativa.

Reproduktionstoxicitet

I reproduktionsstudier på djur uppvisade vinorelbin embryofetal toxicitet och teratogenicitet. Nivån där ingen effekt observerades hos råttor var 0,26 mg/kg var tredje dag. Efter perinatal och postnatal administrering hos råttor vid intravenösa doser på 1,0 mg/kg var tredje dag observerades minskad viktökning hos ungarna upp till de sju första levnadsveckorna.

Farmakologisk säkerhet

Ingen hemodynamisk effekt observerades hos hundar som fick vinorelbin vid maximalt tolererad dos, 0,75 mg/kg. Vissa mindre, icke-signifikanta repolariseringsstörningar kunde dock observeras, liksom med andra testade vinca-alkaloider.

Ingen effekt observerades på hjärtkärletsystemet hos apor som fick upprepade doser av vinorelbin vid dosen 2 mg/kg i 39 veckor.

Akut toxicitet hos djur

Symtom på överdos hos försöksdjur omfattade håravfall, onormalt beteende (trötthet, dåsigheit), lunglesioner, viktnedgång och olika grader av benmärgshypoplasi.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Lösning i kapseln:

Makrogol 400
Polysorbat 80
Vatten, renat.

Kapselskal:

20 mg:

Gelatin
Sorbitol, flytande, partiellt dehydratiserad
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Vatten, renat
Triglycerider, medellångkedjiga.

30 mg:

Gelatin
Sorbitol, flytande, partiellt dehydratiserad
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Vatten, renat
Triglycerider, medellångkedjiga.

80 mg

Gelatin
Sorbitol, flytande, partiellt dehydratiserad
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Vatten, renat
Triglycerider, medellångkedjiga.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC-Alu-blister med barnsäkert papperslager.
Förpackningsstorlekar: 1 mjuk kapsel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Av säkerhetsskäl ska alla överblivna kapslar återlämnas till sjukhus eller apotek för omhändertagande enligt lokala bestämmelser för cytostatika.

Försiktighetsåtgärder, se avsnitt 4.4.

Öppningsanvisning av blisterkartan:

1. Klipp itu blisterkartan längs den svarta streckade linjen.
2. Dra av den mjuka plastfolien
3. Tryck ut kapseln genom aluminiumfolien

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 57445
30 mg: 57446
80 mg: 57447

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-05-17
Datum för förnyat godkännande: 2024-04-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-20