

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vinorelbin Accord 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 10 mg vinorelbin (som vinorelbintartrat)

Hvert 1 ml hetteglass inneholder totalt 10 mg vinorelbin (som tartrat)

Hvert 5 ml hetteglass inneholder totalt 50 mg vinorelbin (som tartrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

En klar, fargeløs til lysegul oppløsning, fri for synlige partikler.

pH fra 3,0 til 4,0 og osmolalitet fra ca. 30 til 40 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vinorelbin er indisert hos voksne til behandling av:

- som monoterapi hos pasienter med metastaserende brystkreft (stadium 4) der kjemoterapi med antrasykliner og taksan er mislykket eller utilstrekkelig.
- ikke-småcellet lungekreft (stadium 3 eller 4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Vinorelbin skal administreres under tilsyn av en lege med erfaring innen bruk av kjemoterapi.

Dosering

Ikke-småcellet lungekreft

I monoterapi er normal administrert dose 25–30 mg/m² én gang i uken. I kombinasjonskjemoterapi vedlikeholdes som regel den normale dosen (25–30 mg/m²), mens administrasjonsfrekvensen reduseres, f.eks. dag 1 og 5 hver 3. uke, eller dag 1 og 8 hver 3. uke i henhold til behandlingsprotokollen.

Metastaserende brystkreft

Normal administrert dose er 25–30 mg/m² én gang i uken.

Maksimal tolerert dose pr. administrasjon: 35,4 mg/m² kroppsoverflateområde.

Maksimal total dose pr. administrasjon: 60 mg.

Eldre:

Klinisk erfaring har ikke påvist signifikante forskjeller hos eldre pasienter med hensyn til responsfrekvens, selv om høyere følsomhet hos enkelte av disse pasientene ikke kan utelukkes. Alder endrer ikke farmakokinetikken til vinorelbin (se pkt. 5.2).

Dosejustering:

Vinorelbins metabolisme og clearance er som regel hepatisk: Kun 18,5 % utskilles i urinen. Ingen prospektive studier som assosierer endret metabolisme av virkestoffet med dets farmakodynamiske effekter er tilgjengelige for å opprette retningslinjer for reduksjon av vinorelbindose hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Pasient med nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til vinorelbin er ikke endret hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Som et forsiktighetstiltak anbefales imidlertid en redusert dose på 20 mg/m² og nøye overvåking av hematologiske parametere hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2)

Pasient med nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ikke et farmakokinetisk grunnlag for å redusere vinorelbindosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått, og administrasjon er derfor ikke anbefalt.

Administrasjonsmåte

Kun til intravenøs bruk. Utelukkende via intravenøs injeksjon gjennom en infusjonsslange, etter egnet fortynning.

Bruk av intratekal administrasjonsvei er kontraindisert.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering og annen håndtering, se pkt. 6.6.

Vinorelbin Accord kan administreres via langsom bolus (6–10 minutter) etter fortynning i 20–50 ml normal saltløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning eller via en kort infusjon (20–30 minutter) etter fortynning i 125 ml normal saltløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning.

- Administrasjon skal alltid etterfølges av minst 250 ml normal saltløsning for å skylle venen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Intratekal administrasjon er kontraindisert.
- Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor vinkaalkaloider, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Verdier av nøytrofile granulocytter <1500/mm³ eller alvorlig infeksjon nå eller nylig (siste to uker).
- Trombocyttverdier under 100 000/mm³
- Amming (se pkt. 4.6).
- Kvinner i fertil alder som ikke benytter effektiv antikonsepsjon (se pkt. 4.4 og 4.6).
- I kombinasjon med gulfebervaksine (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Vinorelbin skal administreres under tilsyn av en lege med erfaring innen bruk av kjemoterapi.

Vinorelbin skal kun administreres intravenøst.

Siden hemming av det hematopoetiske systemet er den primære risikoen assosiert med administrasjon av Vinorelbin Accord, er nøye blodovervåking nødvendig under behandling (bestemmelse av

hemoglobinnivåer og trombocyt-, nøytrofil- og leukocytverdier den første dagen en ny administrasjon utføres).

Den dosebegrensende bivirkningen er primært nøytropeni. Denne bivirkningen er ikke kumulativ, med nadir mellom 7 og 14 dager etter administrasjon, og er raskt reversibel innen 5 til 7 dager. Hvis nøytrofiltallet er under $1500/\text{mm}^3$ og/eller trombocytallet er under $100\,000/\text{mm}^3$, skal behandlingen utsettes til verdiene blir normale igjen.

Hvis pasientene har tegn og symptomer som tyder på infeksjon, skal dette utredes umiddelbart.

Forsiktighetsregler

Spesiell forsiktighet er nødvendig når dette legemidlet foreskrives til pasienter med en anamnese med iskemisk hjertesykdom (se pkt. 4.8).

Farmakokinetikken til vinorelbin er ikke endret hos pasienter med moderat eller alvorlig leversvikt. For dosejustering i denne spesifikke pasientpopulasjonen, se pkt. 4.2.

Siden det finnes et lavt nivå av renal clearance, er det ikke noe farmakokinetisk grunnlag for å redusere dosen med Vinorelbin Accord hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Se pkt. 4.2.

Vinorelbin Accord skal ikke administreres samtidig med radioterapi når behandlingfeltet inkluderer leveren.

Dette legemidlet er spesifikt kontraindisert når gulfebervaksine administreres. Samtidig bruk av andre levende svekkede vaksiner er ikke anbefalt.

Administrasjon av Vinorelbin Accord med potente CYP3A4-induktorer krever forsiktighet (se pkt. 4.5 – Spesifikke interaksjoner med vinorelbin). Samtidig bruk av fenytoin (og alle andre cytostatika) og itraconazol (og alle andre vinkaalkaloider) er ikke anbefalt.

All kontakt med øynene skal unngås fullstendig; det finnes en risiko for alvorlig irritasjon og til og med hornhinnesar ved trykksatt spraying av legemidlet. Umiddelbar vasking av øyet med en 9 mg/ml natriumkloridoppløsning (0,9 %) skal utføres ved kontakt, og en oftalmolog skal kontaktes.

For å redusere risikoen for bronkospasme, spesielt ved samtidig bruk av mitomycin C, skal egnede forsiktighetstiltak overveies. Polikliniske pasienter skal anvises til å kontakte lege ved dyspné.

Interstitiell lungesykdom er rapportert oftere i den japanske populasjonen. Spesiell forsiktighet er derfor nødvendig i denne spesifikke populasjonen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vanlige interaksjoner med cytostatika:

På grunn av den økte risikoen for trombose ved tumorer, er behandling med antikoagulantia vanlig. Den høye intraindividuelle variabiliteten av koagulasjonsevnen under sykdommer og muligheten for interaksjon mellom orale antikoagulantia og antineoplastisk kjemoterapi, betyr at hvis pasienten må behandles med orale antikoagulantia, må man øke overvåkningsfrekvensen av INR (internasjonal normalisert ratio).

- Kontraindisert samtidig bruk:

Gulfebervaksine: Risiko for fatal systemisk sykdom (se pkt. 4.3).

- Samtidig bruk som ikke er anbefalt:

Svekkede levende vaksiner (for gulfeber, se Kontraindisert samtidig bruk): Risiko for mulig fatal systemisk sykdom. Denne risikoen er høyere hos pasienter som allerede har svekket immunforsvar grunnet den underliggende sykdommen. Når det er mulig, er bruken av inaktiverede vaksiner anbefalt (poliomyelitt). Se pkt. 4.4.

Fenytoin: Risiko for forverring av krampeanfall som følge av redusert gastrointestinal absorpsjon av fenytoin av cytostatikumet eller en risiko for økt toksisitet eller tap av effekt av cytostatikumet grunnet økt hepatisk metabolisme forårsaket av fenytoin.

- *Samtidig bruk som skal tas i betraktning:*

Ciklosporin, takrolimus: kraftig immunsuppresjon, med en risiko for lymfoproliferasjon.

Spesifikke interaksjoner av vinkaalkaloider:

- *Samtidig bruk som ikke er anbefalt:*

Itakonazol: Økt nevrotoksisitet av vinkaalkaloider som følge av redusert metabolisme i leveren.

- *Samtidig bruk som skal tas i betraktning:*

Mitomycin C: Økt risiko for bronkospasme og dyspné. Det foreligger sjeldne rapporter om interstitiell lungesykdom.

Siden vinkaalkaloider er kjente substrater av P-glykoprotein, og det ikke foreligger spesifikke undersøkelser, må forsiktighet utvises når Vinorelbin Accord kombineres med potente modulatorer av denne membrantransportøren. Samtidig bruk med hemmere (f.eks. ritonavir, klaritromycin, ciklosporin, verapamil, kinidin) eller induktorer (f.eks. se listen over CYP3A4-induktorer) av dette transportproteinet kan påvirke konsentrasjonen av vinorelbin.

Spesifikke interaksjoner med vinorelbin:

Kombinasjonen av Vinorelbin Accord med andre legemidler med kjent benmargstoksisitet, kan forverre bivirkningene forbundet med myelosuppressiva.

Siden CYP 3A4 er spesielt involvert i metabolismen av Vinorelbin Accord, kan kombinasjonen med sterke hemmere av dette isoenzymet (for eksempel ketokonazol, itakonazol, HIV-proteasehemmere, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon) øke serumkonsentrasjonene av vinorelbin, og kombinasjonen med potente induktorer av dette isoenzymet (for eksempel, rifampicin, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, johannesurt) kan redusere serumkonsentrasjonene av vinorelbin.

Kombinasjonen av Vinorelbin Accord og cisplatin viser at det ikke finnes en gjensidig interaksjon mellom de farmakokinetiske parametrene under forskjellige behandlingsregimer. Forekomsten av granulocytopeni assosiert med administrasjon av Vinorelbin Accord i kombinasjon med cisplatin er imidlertid høyere enn den assosiert med bruk av Vinorelbin Accord som monoterapi.

En økt forekomst av nøytropeni av grad 3/4 er antydnet når intravenøst vinorelbin og lapatinib ble assosiert i én klinisk fase I-studie. I denne studien var den anbefalte dosen av intravenøst vinorelbin på dag 1 og 8 i en 3-ukers behandling 22,5 mg/m² ved kombinasjon med daglig lapatinib 1000 mg. Denne typen kombinasjon skal administreres med forsiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er utilstrekkelig mengde data på bruk av vinorelbin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist embryotoksisitet og teratogenisitet (se pkt 5.3). Basert på resultatene fra dyrestudier og den farmakologiske virkningen av legemidlet, mistenkes legemidlet å forårsake alvorlige fødselsdefekter ved administrasjon under graviditet.

Vinorelbin er kontraindisert ved graviditet (se pkt 4.3). Kvinner skal unngå å bli gravide under behandling med vinorelbin.

Ved en avgjørende indikasjon skal den gravide pasienten motta medisinsk rådgivning om behandlingens risiko angående skadelige effekter for barnet.

Hvis pasienten blir gravid under behandlingen, skal muligheten for genetisk rådgivning overveies.

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal rådes til å bruke effektiv antikonsepsjon under behandlingen og i tre måneder deretter.

Amming

Det er ukjent om produktet blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelse av vinorelbin i melk er ikke undersøkt i dyrestudier. Siden en risiko for det ammende barnet ikke kan utelukkes, skal amming stanses før man starter behandling med vinorelbin (se pkt 4.3).

Fertilitet

Vinorelbin kan ha gentoksiske effekter. Menn som behandles med vinorelbin rådes derfor til ikke å bli fedre under og opptil 6 måneder (minst 3 måneder) etter stanset behandling. Kvinner i fertil alder skal bruke effektiv antikonsepsjon under behandling og i opptil 3 måneder etter behandling. Rådgivning om konservering av sæd bør oppsøkes før behandlingen, på grunn av risikoen for irreversibel infertilitet grunnet behandling med vinorelbin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Effektene på evnen til å kjøre og bruke maskiner er ikke undersøkt, men basert på den farmakodynamiske profilen påvirker ikke vinorelbin evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Pasienter som behandles med vinorelbin skal imidlertid ta forholdsregler med tanke på enkelte av bivirkningene forbundet med legemidlet.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger rapportert hyppigere enn isolerte tilfeller er oppført nedenfor etter organsystem og frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data), i samsvar med MedDRA-frekvenskonvensjon og organsystemklassifisering.

De hyppigst rapporterte bivirkningene er: benmargsdepresjon med nøytropeni, anemi, nevrologiske sykdommer, gastrointestinal toksisitet ledsaget av kvalme, brekninger, stomatitt og obstipasjon, forbigående økninger i leverfunksjonstester, alopesi og lokal flebitt.

Ytterligere bivirkninger samlet inn etter undersøkelser etter markedsføring er tilføyd i henhold til MedDRA-klassifikasjon og med "ikke kjent" frekvens.

Detaljert informasjon om bivirkninger:

Reaksjoner ble beskrevet ved bruk av WHO-klassifikasjon (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).

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige: Bakterie-, virus- eller soppinfeksjoner på ulike steder (luftveiene, urinveiene, gastrointestinaltraktus osv.); milde til moderate og normalt reversible med korrekt behandling.

Mindre vanlige: Alvorlig sepsis, av og til ledsaget av annen organsvikt, septikemi.

Svært sjeldne: Komplisert septikemi, av og til fatal.

Ikke kjent: Nøytropen sepsis, nøytrophen infeksjon G3-4.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige: Benmargsdepresjon som primært fører til nøytropeni (G3: 24,3 %; G4: 27,8 %) som er reversibel innen 5 til 7 dager og ikke kumulativ over tid; anemi (G3-4: 7,4 %).

Vanlige: Trombocytopeni (G3-4: 2,5 %) kan forekomme, men er sjelden alvorlig.

Ikke kjent: Febril nøytropeni, pancytopeni, leukopeni G1-4.

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Systemisk allergisk reaksjon, for eksempel anafylaksi, anafylaktisk sjokk eller anafylaktoid reaksjon.

Endokrine sykdommer

Ikke kjent: Syndrom med forstyrret antidiuretisk hormonsekresjon (SIADH).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Sjeldne: Alvorlig hyponatremi.

Ikke kjent: Anoreksi.

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Nevrologiske endringer (G3–4: 2,7 %), inkludert tap av dype senereflekser. Svakheter i bena er rapportert etter langvarig kjemoterapi.

Mindre vanlige: Alvorlig parestesi med sensoriske og motoriske symptomer. Disse bivirkningene er som regel reversible.

Ikke kjent: Hodepine, svimmelhet, ataksi, posterior reversibelt encefalopati-syndrom.

Hjertesykdommer

Sjeldne: Iskemisk hjertesykdom (angina pectoris, myokardinfarkt, av og til fatalt).

Svært sjeldne: Takykardi, palpitasjoner og endret hjerterytme.

Ikke kjent: Hjertesvikt.

Karsykdommer

Mindre vanlige: Arteriell hypotensjon, arteriell hypertensjon, rødme og perifer kulde.

Sjeldne: Alvorlig hypotensjon, kollaps.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Dyspné og bronkospasme kan forekomme i forbindelse med behandling med Vinorelbin Accord, samt med andre vinkaalkaloider.

Sjeldne: Interstitiell pneumopati, av og til fatal.

Ikke kjent: Hoste G1–2, akutt respirasjonssvikt, av og til fatal, lungeemboli.

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Stomatitt (G1–4: 15 % med Vinorelbin Accord som monoterapi). Kvalme og brekninger (G1–2: 30,4 % og G3–4: 2,2 %). Antiemetisk behandling kan redusere denne forekomsten. Obstipasjon er det primære symptomet (G3–4: 2,7 %), som sjelden utvikles til paralytisk ileus med Vinorelbin Accord som monoterapi og med Vinorelbin Accord sammen med andre kjemoterapeutika (G3–4: 4,1 %).

Vanlige: Diaré, som regel mild til moderat.

Sjeldne: Paralytisk ileus – behandling kan startes på nytt når normal tarmtransport gjenopptas. Pankreatitt er rapportert.

Ikke kjent: Gastrointestinal blødning, alvorlig diaré, abdominalsmerter

Sykdommer i lever og galleveier

Svært vanlige: Forbigående økninger i leverfunksjonstester (G1–2) uten rapporterte kliniske symptomer (ASAT 27,6 % og ALAT 29,3 %).

Ikke kjent: Leversykdom.

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige: Alopeci, som regel mild, kan forekomme (G3–4: 4,1 % med Vinorelbin Accord som isolert kjemoterapeutikum).

Sjeldne: Generaliserte hudreaksjoner er rapportert med Vinorelbin Accord.

Ikke kjent: Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, hyperpigmentering i hud («serpentine supravenuous hyperpigmentation»).

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Artralgi, inkludert smerter i kjeven, myalgi.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet kan inkludere erytem, svie, venøs misfarging og lokal flebitt (G3–4: 3,7 % med Vinorelbin Accord som isolert kjemoterapeutikum).

Vanlige: Asteni, fatigue, feber, smerter på ulike steder, inkludert brystsmerter og smerter på tumorstedet, er rapportert av pasienter behandlet med Vinorelbin Accord.

Sjeldne: Lokal nekrose er rapportert. Riktig posisjonering av den intravenøse nålen eller kateteret og en bolusinjeksjon etterfulgt av skylling av venen, kan begrense disse effektene.

Ikke kjent: Frysninger G1–2.

Undersøkelser

Ikke kjent: Vekttap.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering med Vinorelbin Accord kan forårsake benmargshypoplasi, som av og til ledsages av infeksjon, feber og paralytisk ileus.

Nødprosedyrer

Generelle støttetiltak skal tas i sammenheng med en blodtransfusjon og behandling med bredspektrede antibiotika, i samsvar med legens kriterier.

Antidot

Det finnes intet kjent antidot mot overdosering med Vinorelbin Accord.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler. Plantealkaloider og andre naturprodukter. Vinkaalkaloider og analoger, ATC-kode: L01CA04

Vinorelbin er et antineoplastisk virkestoff tilhørende vinkaalkaloidfamilien, men i motsetning til andre vinkaalkaloider har katarantindelen av vinorelbin gjennomgått en strukturell endring. På molekylært nivå påvirker det den dynamiske likevekten av tubulin i cellens mikrotubulære system.

Vinorelbin hemmer tubulinpolymerisering og bindes fortrinnsvis til mitotiske mikrotubuli, hvilket kun påvirker aksonale mikrotubuli ved høye konsentrasjoner. Spiraleringen av tubulin induseres i mindre grad med vinkristin. Vinorelbin blokkerer mitose i fase G2-M, hvilket forårsaker celledød i mellomfasen eller ved neste mitose.

Sikkerhet og effekt av vinorelbin i den pediatriske populasjonen har ennå ikke blitt fullstendig fastslått. Kliniske data fra fase II-studier ved bruk av intravenøst vinorelbin hos 33 og 46 pediatriske pasienter med tilbakevendende solide tumorer, inkludert rhabdomyosarkom, andre bløtvevssarkomer, Ewings sarkom, liposarkom, synovialsarkom, kreft i sentralnervesystemet, osteosarkom og nevroblastom, ved doser på 30 til 33,75 mg/m² D1 og D8 hver 3. uke, eller én gang i uken i 6 uker hver 8. uke, viste ikke signifikant klinisk aktivitet. Toksisitetsprofilen var lignende den rapportert hos voksne pasienter (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske parametrene til vinorelbin ble testet i blod.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet ved steady-state er stort, med en gjennomsnittsverdi på $21,2 \text{ l.kg}^{-1}$ (område: $7,5\text{--}39,7 \text{ l.kg}^{-1}$), hvilket indikerer omfattende distribusjon i vevene.

Det foreligger lav binding til plasmaprotein (13,5 %), men sterk binding til blodceller, 78 % av totalt blodbundet vinorelbin ble assosiert med trombocytter og 4,8 % av totalt blodbundet vinorelbin ble assosiert med lymfocytter.

Evaluerings ved bruk av kirurgiske biopsier av lungene viste signifikant retensjon av vinorelbin i lungene, med en 300 ganger høyere konsentrasjon enn i plasma. Det ble ikke påvist vinorelbin i sentralnervesystemet.

Biotransformasjon

Alle vinorelbinmetabolittene dannes av CYP3A4-isoformen av cytokrom P450, bortsett fra 4-O-diacetylvinorelbin, som antageligvis oppstår ved virkningen av karboksylesteraser. 4-O-diacetylvinorelbin er den eneste aktive metabolitten, og den som primært observeres i blod.

Det ble ikke påvist sulfatkonjugater eller glukuronid.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig terminal halveringstid for vinorelbin er ca. 40 timer. Clearance i blod er høy, tilnærmet den hepatiske blodstrømmen. Gjennomsnittsverdien er $0,72 \text{ l.t}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ (område: $0,32\text{--}1,26 \text{ l.t}^{-1}.\text{kg}^{-1}$).

Renal clearance er lav ($< 20\%$ av den administrerte intravenøse dosen), og består primært av de overordnede sammensetningene.

Den primære eliminasjonsveien er via gallegangene, både for metabolitter og for uendret vinorelbin, som er den primært gjenfunne sammensetningen.

Spesielle pasientpopulasjoner:

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Effektene av nyresvikt på tilgjengeligheten av vinorelbin er ikke evaluert.

Grunnet den lave graden av renal clearance, er en dosereduksjon imidlertid ikke nødvendig ved nyresvikt.

En første studie rapporterte effektene av leversvikt på farmakokinetikken til vinorelbin. Denne studien ble utført på pasienter med levermetastaser fra brystkreft, og konkluderte med at endringer i gjennomsnittlig clearance av vinorelbin kun ble påvist når over 75 % av leveren var involvert.

En farmakokinetisk fase I-studie med dosejustering ble utført hos kreftpasienter med leversvikt: 6 pasienter med moderat svikt (bilirubin $< 2 \times \text{ULN}$ og transaminaser $< 5 \times \text{ULN}$) behandlet med doser opptil 25 mg/m^2 , og 8 pasienter med alvorlig svikt (bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ og/eller transaminaser $> 5 \times \text{ULN}$) behandlet med doser opptil 20 mg/m^2 . Total gjennomsnittlig clearance i disse to pasientundergruppene var lignende den hos pasienter med normal leverfunksjon. Farmakokinetikken til vinorelbin er derfor ikke endret hos pasienter med moderat eller alvorlig leversvikt.

Som en forsiktighetsregel er imidlertid administrasjon av en redusert dose på 20 mg/m^2 og nøye overvåkning av blodparametrene anbefalt hos pasienter med alvorlig leversvikt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Eldre pasienter: En studie av Vinorelbin Accord hos eldre pasienter (≥ 70 år) med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) viste at farmakokinetikken til vinorelbin ikke påvirkes av alder. Siden eldre pasienter er svakere, skal man imidlertid ta forsiktighetsregler når man øker dosen av Vinorelbin Accord (se pkt. 4.2).

Farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold

Det er påvist en sterk korrelasjon mellom blodeksponering og PNM- eller leukocyttreduksjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den begrensende toksisiteten hos dyr er benmargsdepresjon. I dyrestudier induserte vinorelbin aneuploidi og polyploidi.

Det kan antas at vinorelbin også kan forårsake gentoksiske effekter hos mennesker (induksjon av aneuploidi og polyploidi).

Resultater fra studier vedrørende karsinogent potensial hos mus og rotte var negative, men kun lave doser er testet.

I reproduksjonsstudier hos dyr ble effekter observert ved subterapeutiske doser. Embryo- og føtotoksisitet ble observert, for eksempel intrauterin vekstretardasjon og forsinket ossifikasjon. Teratogenisitet (fusjon av ryggvirvler, manglende ribben) ble observert ved maternalt toksiske doser. I tillegg ble spermatogenese og sekresjon fra prostata og sædblærer redusert, men fertilitet hos rotter ble ikke redusert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

- Vinorelbin Accord skal ikke fortynnes i alkaliske oppløsninger (risiko for utfelling).
- Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet pakning: 2 år

Holdbarhet etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er påvist i 24 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for åpning/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminasjon, skal produktet brukes umiddelbart etter fortynning.

Hvis produktet ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser i bruk.

Skal ikke fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for det fortynnete legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Vinorelbin Accord er innpakket i et gjennomsiktig hetteglass av type I med bromobutylgummipropp og blå aluminiumsforsegling.

Vinorelbin Accord er tilgjengelig i:

Hetteglass – 1 enhet – 1 ml

Hetteglass – 1 enhet – 5 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun opplært personell skal tilberede og administrere Vinorelbin Accord. Forsiktighetsregler skal overveies for å unngå å eksponere personell under graviditet.

Egnet sikkerhetsutstyr, vernebriller, engangshansker, ansiktsmaske og engangsforkle skal brukes. Sprøyter og infusjonssett skal monteres med omhu for å unngå lekkasjer (bruk av luerlås koblinger anbefales). Sekret og oppkast skal behandles med forsiktighet.

Søl og lekkasjer må tørkes opp. All kontakt med øynene skal unngås. Hvis kontakt forekommer, skal øyet vaskes umiddelbart med normal saltløsning. Når arbeidet er fullført, skal eksponerte overflater rengjøres grundig, og hender og ansikt vaskes. Det er ingen inkompatibilitet mellom Vinorelbin Accord og hetteglass, PVC- eller vinylacetatposer eller infusjonssett med PVC-slanger. Vinorelbin Accord administreres som langsom bolus (6–10 minutter) etter fortynning i 20–50 ml normal saltløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning, eller via en kort infusjon (20–30 minutter) etter fortynning i 125 ml normal saltløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning. Administrasjon skal alltid etterfølges av infusjon med minst 250 ml normal saltløsning for å skylle venen.

Vinorelbin Accord skal kun gis intravenøst. Det er svært viktig å sørge for at kanylen plasseres nøyaktig i venen før injeksjonen startes. Hvis Vinorelbin Accord infiltrerer tiliggende vev under intravenøs administrasjon, kan det oppstå betydelig irritasjon. I slike tilfeller skal injeksjonen stanses, venen skal skylles med normal saltløsning, og resten av dosen skal administreres i en annen vene. Ved ekstrasvasjon skal glukokortikoider gis intravenøst for å redusere risikoen for flebitt.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11174

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. november 2016

Dato for siste fornyelse: 27. desember 2019

10. OPPDATERINGSDATO

22.06.2023