

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Vinorelbine Orifarm 20 mg myke kapsler  
Vinorelbine Orifarm 30 mg myke kapsler  
Vinorelbine Orifarm 80 mg myke kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Vinorelbine Orifarm 20 mg inneholder vinorelbintartrat tilsvarende vinorelbin 20 mg.  
Vinorelbine Orifarm 30 mg inneholder vinorelbintartrat tilsvarende vinorelbin 30 mg.  
Vinorelbine Orifarm 80 mg inneholder vinorelbintartrat tilsvarende vinorelbin 80 mg.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Vinorelbine Orifarm 20 mg inneholder 38 mg sorbitol.  
Vinorelbine Orifarm 30 mg inneholder 60 mg sorbitol.  
Vinorelbine Orifarm 80 mg inneholder 100 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk.

20 mg: oval lysebrun myk kapsel. Kapselstørrelsen er omtrent 11 x 7 mm.  
30 mg: avlang rosa myk kapsel. Kapselstørrelsen er omtrent 18 x 6 mm.  
80 mg: avlang blek gul myk kapsel. Kapselstørrelsen er omtrent 21 x 8 mm.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Ikke-småcellet lungekreft hos voksne pasienter.  
Avansert brystkreft hos voksne som ikke kan få annen behandling.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Hos voksne pasienter:

Anbefalt dosering ved monoterapi:

#### **Første tre doser**

60 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate én gang i uken.

#### **Påfølgende doser**

Etter tredje dosering anbefales det å øke dosen av Vinorelbine Orifarm til 80 mg/m<sup>2</sup> en gang i uken, unntatt til pasienter hvor nøytrofiltallet en gang har falt til under 500/mm<sup>3</sup> eller flere ganger til 500–1000/mm<sup>3</sup> i løpet av de tre første doseringer med 60 mg/m<sup>2</sup>.

Nøytrofiltall ved de 3 første doser med 60	Nøytrofiltall >1000	Nøytrofiltall ≥500 og <1000 (1 episode)	Nøytrofiltall ≥500 og <1000 (2 episoder)	Nøytrofiltall <500
--	---------------------	---	--	--------------------

mg/m <sup>2</sup> /uke				
Anbefalt dose fra og med 4. dose	80	80	60	60

### Dosejustering

For planlagt administrasjon av 80 mg/m<sup>2</sup>, hvis nøytrofiltallet én gang er falt til under 500/mm<sup>3</sup> eller flere ganger til 500–1000/mm<sup>3</sup>, skal behandling med 80 mg/m<sup>2</sup> avvente normalisering og dosen reduseres fra 80 til 60 mg/m<sup>2</sup>/uke de tre påfølgende gangene.

Nøytrofiltall etter 4. dose med 80 mg/m <sup>2</sup> /uke	Nøytrofiltall >1000	Nøytrofiltall ≥500 og <1000 (1 episode)	Nøytrofiltall ≥500 og <1000 (2 episoder)	Nøytrofiltall <500
Anbefalt dose fra og med neste dosering	80		60	

Det er mulig å øke dosen fra 60 til 80 mg/m<sup>2</sup> i uken igjen hvis nøytrofiltallet ikke falt til under 500/mm<sup>3</sup> eller flere ganger til 500–1000/mm<sup>3</sup> i løpet av 3 doseringer med 60 mg/m<sup>2</sup>, i henhold til de ovenfor fastlagte regler for de 3 første dosene.

Kliniske studier har vist at en oral dose på 80 mg/m<sup>2</sup> tilsvarer 30 mg/m<sup>2</sup> av den intravenøse legemiddelformen, og 60 mg/m<sup>2</sup> tilsvarer 25 mg/m<sup>2</sup>.

Dette har vært grunnlaget for kombinasjonsregimer som veksler mellom intravenøse og orale former som gjør det enklere for pasienten.

Ved kombinasjonsbehandling tilpasses dose og tidspunkt til behandlingsprotokollen.

Selv til pasienter med en kroppsoverflate ≥2 m<sup>2</sup> bør samlet dose aldri overstige 120 mg per uke på 60 mg/m<sup>2</sup> og 160 mg/uke på 80 mg/m<sup>2</sup>.

### Eldre

Klinisk erfaring har ikke vist relevante forskjeller i respons hos eldre med hensyn til responsraten, men større følsomhet hos enkelte pasienter kan ikke utelukkes. Alder endrer ikke vinorelbins farmakokinetikk (se pkt. 5.2).

### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt er ikke klarlagt hos barn, og legemidlet anbefales derfor ikke (se pkt. 5.1).

### Nedsatt leverfunksjon:

Kan administreres med standard dose på 60 mg/m<sup>2</sup>/uke hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (bilirubin <1,5 × ULN, og ALAT og/eller ASAT fra 1,5 til 2,5 × ULN). Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (bilirubin 1,5–3 × ULN, uansett nivåer av ALAT og ASAT) må vinorelbin administreres med en dose på 50 mg/m<sup>2</sup>/uke. Administrasjon av vinorelbin ved alvorlig nedsatt leverfunksjon **anbefales ikke på grunn av at det ikke finnes tilstrekkelige data for denne populasjonen til å evaluere farmakokinetikk, effekt og sikkerhet (se pkt. 4.4, 5.2).**

### Nedsatt nyrefunksjon:

Ut fra den ubetydelige nyreutskillelsen er det ingen farmakokinetisk begrunnelse for å redusere dosen med vinorelbin hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt.4.4, 5.2).

### Administrasjonsmåte

Vinorelbine Orifarm må kun gis oralt.

Vinorelbin Orifarm skal svelges med vann og må ikke tygges, suges eller løses opp. Det anbefales å ta kapselen til et lite måltid.

For veiledning for bruk/håndtering henvises til pkt. 6.6.

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre vinkaalkaloider eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Sykdom som signifikant påvirker absorpsjon
- Tidligere betydelig kirurgisk fjerning av mave eller tynntarm
- Nøytrofiltall  $<1500/\text{mm}^3$  eller alvorlig infeksjon, nåværende eller nylig (de siste 2 uker)
- Plattetall  $<100\,000/\text{mm}^3$
- Amming (se pkt. 4.6)
- Pasienter med behov for langtids oksygenterapi
- I kombinasjon med gulfebervaksine (se pkt. 4.5).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Advarsler

Vinorelbin bør foreskrives av lege med erfaring fra bruk av kjemoterapi og med utstyr for overvåkning av cytotoxiske legemidler.

Hvis pasienten ved en feiltagelse tygger eller suger kapselen, skal munnen skylles med vann eller fortrinnsvis med fysiologisk saltvann.

Det flytende innholdet er lokalirriterende, og hvis kapselen er utett eller skadet kan det medføre skader ved kontakt med hud, slimhinner eller øyne. Skadede kapsler må ikke svelges og skal returneres til apoteket eller legen for korrekt destruksjon. Ved kontakt med kapselinnholdet skal det straks skylles grundig med vann eller fortrinnsvis med fysiologisk saltvann.

Ved oppkast innen få timer etter legemiddelinntak, må den aktuelle dosen aldri erstattes. Støttebehandling (som metoklopramid eller 5-HT<sub>3</sub>-antagonister, f.eks. ondansetron eller granisetron) kan redusere risikoen for oppkast (se pkt. 4.5).

Kapslene gir i større grad kvalme og brekninger enn infusjonsvæsken. Det anbefales primærprofylakse med antiemetika.

Grundig hematologisk kontroll skal foretas under behandlingen (fastsettelse av hemoglobinnivå og leukocyt-, nøytrofil- og plattetallet på dagen for hver ny dosering).

Doseringen bør bestemmes av hematologisk status:

- Hvis nøytrofiltallet er under  $1500/\text{mm}^3$  og/eller plattetallet er lavere enn  $100.000/\text{mm}^3$ , skal behandlingen utsettes til normalisering.
- Ved doseøkning fra 60 til 80 mg/m<sup>2</sup> per uke, etter tredje dosering (se pkt. 4.2).
- For doser på 80 mg/m<sup>2</sup>, og hvis nøytrofiltallet faller lavere enn  $500/\text{mm}^3$  eller flere ganger til  $500\text{--}1000/\text{mm}^3$ , skal ikke doseringen bare utsettes, men også reduseres til 60 mg/m<sup>2</sup> per uke. Det er mulig å øke dosen igjen fra 60 til 80 mg/m<sup>2</sup> per uke (se pkt. 4.2).

I kliniske studier hvor behandling ble startet med 80 mg/m<sup>2</sup>, utviklet noen få pasienter alvorlige nøytropenikomplikasjoner, inkludert dem med nedsatt almenntilstand. Det anbefales derfor en startdose på 60 mg/m<sup>2</sup> som økes til 80 mg/m<sup>2</sup> hvis dosen tolereres (se pkt. 4.2.)

Hvis pasienten viser tegn eller symptomer som tyder på infeksjon, skal dette straks utredes.

### **Forsiktighetsregler**

Det skal utvises spesiell forsiktighet ved foreskrivning til pasienter med iskemisk hjertesykdom i anamnesen (se pkt. 4.8) eller nedsatt almenntilstand.

Vinorelbin bør ikke gis samtidig med stråleterapi som omfatter leveren.

Dette legemidlet er kontraindisert med gulfebervaksine, og bruk sammen med andre levende svekkede vaksiner anbefales ikke. Det bør utvises forsiktighet når vinorelbin kombineres med sterke inhibitorer eller indukere av CYP3A4 (se pkt. 4.5), og kombinasjonen med fenytoin (i likhet med alle cytotoksiner) og med itraconazol (i likhet med alle vinkaalkaloider), anbefales ikke.

Oral vinorelbin er undersøkt hos pasienter med leversykdom ved følgende doser:

- 60 mg/m<sup>2</sup> hos pasienter med mild leversykdom (bilirubin < 1,5 x ULN, og ALAT og/eller ASAT fra 1,5 til 2,5 x ULN);
- 50 mg/m<sup>2</sup> hos pasienter med moderat leversykdom (bilirubin på mellom 1,5 og 3 x ULN, uavhengig av ALAT- og ASAT-nivåer).

Sikkerhet og farmakokinetikk til vinorelbin ble ikke endret hos disse pasientene ved testede doser. Oral vinorelbin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig leversykdom, og bruken anbefales derfor ikke hos disse pasientene (se pkt. 4.2, 5.2).

Da legemidlet i liten grad utskilles via nyrene, er det ingen farmakokinetisk grunn for å redusere dosen av vinorelbin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### **Interaksjoner som er vanlige for alle cytotoksiner:**

Orale antikoagulanter: Grunnet økt trombotisk risiko ved tumorsykdommer er antikoagulerende behandling vanlig. Stor variasjon av koaguleringssevne under sykdommen blant individene og muligheten for interaksjon mellom orale antikoagulanter og kjemoterapi mot kreft, krever hyppigere INR-overvåking (International Normalised Ratio) hvis man velger å behandle pasienten med orale antikoagulanter.

Samtidig bruk av følgende legemidler er kontraindisert:

Gulfebervaksine: Er kontraindisert på grunn av risiko for dødelig generalisert vaksinesykdom.

Samtidig bruk av følgende legemidler er ikke anbefalt:

Levende svekkede vaksiner: Det er risiko for generalisert vaksinesykdom – muligens dødelig. Denne risikoen er høyere hos pasienter som allerede har immundepresjon grunnet underliggende sykdom. Det anbefales å bruke en inaktivert vaksine når slike foreligger (poliomyelitt).

Fenytoin: risiko for forverring av kramper som et resultat av redusert absorpsjon av fenytoin grunnet cytotoksiske legemidler eller at det cytotoksiske legemidlet mister sin virkning grunnet økt hepatisk metabolisme på grunn av fenytoin (som fører til redusert blodkonsentrasjon av vinorelbin).

Samtidig bruk av følgende legemidler bør vurderes.

Ciklosporin, takrolimus: Eksessiv immundepresjon med fare for lymfoproliferasjon

### **Interaksjoner spesifikke for vinkaalkaloider:**

Samtidig bruk av følgende legemiddel er ikke anbefalt:

Itraconazol: Det er risiko for økt nevrotoksisitet fra vinkaalkaloider grunnet redusert hepatisk metabolisme som skyldes itraconazol.

Samtidig bruk av følgende legemiddel bør vurderes:

Mitomycin C: økt risiko for bronkospasme og dyspné. I sjeldne tilfeller er det blitt observert interstitiell pneumopati.

Siden vinkaalkaloider er kjent som substrater for P-glykoprotein, og i mangel av spesifikk studie, bør det utvises forsiktighet når vinorelbin kombineres med effektive modulatorer av denne membrantransportøren.

#### **Interaksjoner spesifikke for vinorelbin:**

Kombinasjon av vinorelbin med andre legemidler med kjent beinmargstoksisitet vil sannsynligvis forverre de myelosuppressive bivirkningene.

Det er ingen gjensidig farmakokinetisk interaksjon når vinorelbin kombineres med cisplatin over flere behandlingssykluser. Imidlertid var forekomsten av granulocytopeni ved behandling med vinorelbin i kombinasjon med cisplatin høyere enn ved vinorelbin som monoterapi.

Det foreligger ingen klinisk betydelig farmakokinetisk interaksjon når vinorelbin kombineres med flere andre kjemoterapeutiske stoffer (paclitaxel, docetaxel, kapecitabin og oral cyklofosfamid).

Da vinorelbin hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4, kan kombinasjon med sterke hemmere av dette isoenzymet (f.eks. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, HIV-proteasehemmere, klaritromycin, telitromycin) gi økt blodkonsentrasjon av vinorelbin, og kombinasjon med sterke indukere av dette isoenzymet (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbiturater, prikkperikum/johannesurt (*Hypericum perforatum*)) kan gi redusert blodkonsentrasjon av vinorelbin.

Kvalmestillende legemidler som 5HT<sub>3</sub>-antagonister (f.eks. ondansetron, granisetron) påvirker ikke farmakokinetikken til vinorelbin myke kapsler (se pkt. 4.4).

Det har i en klinisk fase I-studie vist seg å være økt forekomst av grad 3/4 nøytropeni ved samtidig bruk av intravenøs vinorelbin og lapatinib. Anbefalt dose med intravenøs vinorelbin var i denne studien 22,5 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 og dag 8 i et 3-ukers regime, i kombinasjon med daglig lapatinib på 1000 mg. Denne typen kombinasjon må administreres med forsiktighet.

Mat endrer ikke farmakokinetikken til vinorelbin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### **Graviditet**

Det er ingen eller begrenset mengde data vedrørende bruk av vinorelbin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist embryotoksisitet og teratogenisitet (se pkt. 5.3). På bakgrunn av resultatene fra dyrestudier og legemidlets farmakologiske virkningsmekanisme, er det en potensiell risiko for embryonale og føtale skader. Vinorelbin skal derfor ikke brukes under graviditet, med mindre de forventede fordelene for pasienten klart anses å oppveie den potensielle risikoen. Hvis graviditet oppstår under behandling, skal pasienten informeres om risikoen for det ufødte barnet og overvåkes nøye. Muligheten for genetisk rådgivning bør også vurderes.

### **Amming**

Det er ukjent om vinorelbin går over i morsmelk hos mennesker. Vinorelbin er kontraindisert under amming, og behandlingen bør enten seponeres eller ammingen avbrytes.

### **Fertilitet**

Både menn og kvinner som er seksuelt aktive, må bruke effektiv prevensjonsmetode under behandlingen og minst 3 måneder etter behandling. Før behandling av menn bør det søkes råd om konservering av sperma pga. faren for irreversibel sterilitet etter behandlingen med vinorelbin.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort studier vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, men på bakgrunn av den farmakodynamiske profilen virker ikke vinorelbin inn på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det bør imidlertid utvises forsiktighet hos pasienter som behandles med vinorelbin på grunn av noen av bivirkningene (se pkt. 4.8).

#### 4.8 Bivirkninger

Samlet rapportert forekomst av bivirkninger ble bestemt ut fra kliniske studier med 316 pasienter (132 pasienter med ikke-småcellet lungekreft og 184 pasienter med brystkreft) som fikk det anbefalte behandlingsregime med vinorelbin (3 doseringer med 60 mg/m<sup>2</sup>/uke etterfulgt av 80 mg/m<sup>2</sup>/uke).

Bivirkninger som er rapportert, er oppført nedenfor etter systemorganklasse og hyppighet. Ytterligere bivirkninger som er innrapportert etter markedsføring, er lagt til i henhold til MedDRA-klassifiseringen med frekvensen «Ikke kjent». Reaksjonene ble beskrevet ved hjelp av vanlige NCI-toksisitetskriterier.

<b>Svært vanlige</b>	≥1/10
<b>Vanlige</b>	≥1/100, <1/10
<b>Mindre vanlige</b>	≥1/1000, <1/100
<b>Sjeldne</b>	≥1/10 000, <1/1000
<b>Svært sjeldne</b>	<1/10 000
<b>Ikke kjent</b>	(kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) Innrapportert etter markedsføring

#### Innrapporterte bivirkninger med vinorelbin myk kapsel:

##### **Innrapportert før markedsføring:**

De mest vanlige rapporterte bivirkningene er benmargssuppresjon med nøytropeni, anemi og trombocytopeni, gastrointestinal toksisitet med kvalme, oppkast, diaré, stomatitt og forstoppelse. Fatigue og feber ble også rapportert som svært vanlige.

##### **Innrapportert etter markedsføring:**

Vinorelbin myk kapsel brukes alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske stoffer som cisplatin eller kapecitabin.

De mest vanlige systemorganklassene som er involvert ved innrapportering etter markedsføring, er: "Sykdommer i blod og lymfatiske systemer", "Gastrointestinale sykdommer" og "Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet". Denne informasjon er i samsvar med innrapportering før markedsføring.

<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	<p><b>Svært vanlige:</b> Bakterie-, virus- eller soppinfeksjoner på ulike steder, uten nøytropeni: G1–4: 12,7 %; G3–4: 4,4 %.</p> <p><b>Vanlige:</b> Bakterie-, virus- eller soppinfeksjoner som resultat av benmargssuppresjon og/eller svekket immunforsvar (nøytropeniske infeksjoner) er vanligvis reversible med egnet behandling. Nøytropenisk infeksjon: G3–4: 3,5 %.</p> <p><b>Ikke kjent:</b></p>
--	--

	Nøytropenisk sepsis. Komplisert sepsis, som i noen tilfeller er dødelig.
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	<b>Svært vanlige:</b> Benmargssuppresjon som hovedsakelig resulterer i nøytropeni G1–4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G4: 25,9 %, er reversibel og er dosebegrensede. Leukopeni: G1–4: 70,6 %; G3: 24,7 %; G4: 6 %. Anemi: G1–4: 67,4 %; G3–4: 3,8 %. Trombocytopeni: G1–2: 10,8 %.  <b>Vanlige:</b> G4 Nøytropeni i forbindelse med feber over 38 °C inkludert febril nøytropeni: 2,8 %.
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	<b>Ikke kjent:</b> Alvorlig hyponatremi.
<b>Psykiatriske lidelser</b>	<b>Vanlige:</b> Insomni G1–2: 2,8 %.
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	<b>Svært vanlige:</b> Nevrosensoriske lidelser: G1–2: 11,1 % var vanligvis begrenset til tap av senerereflekser og sjelden alvorlige.  <b>Vanlige:</b> Nevromotoriske lidelser: G1–4: 9,2 %; G3–4: 1,3 %. Hodepine: G1–4: 4,1 %, G3–4: 0,6 %. Svimmelhet: G1–4: 6 %; G3–4: 0,6 %. Smaksforstyrrelser: G1–2: 3,8 %.  <b>Mindre vanlige:</b> Ataksi G3: 0,3 %.  <b>Ikke kjent:</b> Posterior reversibel encefalopati-syndrom.
<b>Øyesykdommer</b>	<b>Vanlige:</b> Visuelle forstyrrelser: G1–2: 1,3 %.
<b>Hjertesykdommer</b>	<b>Mindre vanlige:</b> Hjertesvikt og hjerterytmeforstyrrelser.  <b>Ikke kjent:</b> Myokardinfarkt hos pasienter med kjente hjertelidelser eller med risikofaktorer for dette.
<b>Karsykdommer</b>	<b>Vanlige:</b> Hypertensjon: G1–4: 2,5 %; G3–4: 0,3 %. Hypotensjon: G1–4: 2,2 %; G3–4: 0,6 %.
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	<b>Vanlige:</b> Dyspné: G1–4: 2,8 %; G3–4: 0,3 %. Hoste: G1–2: 2,8 %.  <b>Ikke kjent:</b> Lungeemboli.
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	<b>Svært vanlige:</b> Kvalme: G1–4: 74,7 %; G3–4: 7,3 %. Oppkast: G1–4: 54,7 %; G3–4: 6,3 %; støttebehandling (som orale serotoninantagonister) kan redusere forekomsten av kvalme og oppkast. Diaré: G1–4: 49,7 %; G3–4: 5,7 %.

	<p>Anoreksi: G1–4: 38,6 %; G3–4: 4,1 %.  Stomatitt: G1–4: 10,4 %; G3–4: 0,9 %.  Mavesmerter: G1–4: 14,2 %.  Forstoppelse: G1–4: 19 %; G3–4: 0,9 %, forordning av laksativer kan være egnet hos pasienter med tidligere forstoppelse og/eller som har mottatt medfølgende behandling med morfin eller morfinlignende preparater.  Magelidelser: G1–4: 11,7 %.</p> <p><b>Vanlige:</b>  Øsofagitt: G1–3: 3,8 % ; G3: 0,3 %.  Dysfagi: G1–2: 2,3 %.</p> <p><b>Mindre vanlige:</b>  Paralytisk ileus: G3–4: 0,9 % (unntaksvis dødelig) behandling kan gjenopptas etter normalisering av tarmmobiliteten.</p> <p><b>Ikke kjent:</b>  Gastrointestinal blødning.</p>
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	<p><b>Vanlige:</b>  Leversykdommer: G1–2 (1,3 %).</p>
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	<p><b>Svært vanlige:</b>  Alopesi, vanligvis i mild form, er observert hos 29,4 % av pasientene (G1–2).</p> <p><b>Vanlige:</b>  Hudreaksjoner: G1–2: 5,7 %.</p>
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	<p><b>Vanlige:</b>  Artralgi, inkludert kjevesmerter,  Myalgi: G1–4: 7 %, G3–4: 0,3 %.</p>
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	<p><b>Vanlige:</b>  Dysuri: G1–2: 1,6 %  Andre urogenitale sykdommer G1–2: 1,9 %.</p>
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	<p><b>Svært vanlige:</b>  Fatigue/sykdomsfølelse: G1–4: 36,7 %; G3–4: 8,5 %.  Feber: G1–4: 13,0 %, G3–4: 12,1 %.</p> <p><b>Vanlige:</b>  Smerter, inkludert smerter på svulststedet: G1–4: 3,8 %, G3–4: 0,6 %.  Frysninger: G1–2: 3,8 %.</p>
<b>Undersøkelser</b>	<p><b>Svært vanlige:</b>  Vekttap: G1–4: 25 %, G3–4: 0,3 %.</p> <p><b>Vanlige:</b>  Vektøkning: G1–2: 1,3 %.</p>

**Bivirkninger med vinorelbin, konsentrat til infusjonsvæske:**

Det ble observert noen bivirkninger med vinorelbin, konsentrat til infusjonsvæske både før og etter markedsføring som ikke ble rapportert med vinorelbin myk kapsel. For å gi fullstendig informasjon samt fremme sikkerheten ved bruk av vinorelbin myk kapsel, står disse bivirkningene oppført nedenfor:

<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	<p><b>Mindre vanlige:</b>  Septikemi (svært sjelden dødelig).</p>
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	<p><b>Ikke kjent:</b>  Systemiske allergiske reaksjoner som anafylaksi, anafylaktisk sjokk eller</p>



	anafylaktoid reaksjon.
<b>Endokrine sykdommer</b>	<b>Ikke kjent:</b> Forstyrret sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH).
<b>Hjertesykdommer</b>	<b>Sjeldne:</b> Iskemisk hjertesykdom som angina pectoris, midlertidige EKG-endringer, hjerteinfarkt, noen ganger dødelig.
<b>Karsykdommer</b>	<b>Mindre vanlige:</b> Flushing og perifer kuldefølelse.  <b>Sjeldne:</b> Alvorlig hypotensjon, kollaps.
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	<b>Mindre vanlige:</b> Som med andre vinkaalkaloider kan bronkospasmer forekomme.  <b>Sjeldne:</b> Interstitiell pneumopati er rapportert, spesielt hos pasienter behandlet med vinorelbin i kombinasjon med mitomycin.
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	<b>Sjeldne:</b> Pankreatitt.
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	<b>Ikke kjent:</b> Hyperpigmentering i hud («serpentine supravenous hyperpigmentation»).

### 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](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

### *Symptomer:*

Overdosering med vinorelbin vil kunne medføre beinmargshypoplasi, av og til forbundet med infeksjon, feber, paralytisk ileus og leversykdommer.

### *Behandling av overdosering:*

Det bør innledes generell støttebehandling sammen med blodtransfusjon, vekstfaktorer og bredspektrert antibiotikaterapi, etter hva legen vurderer som nødvendig. Det er ingen kjent antidot for vinorelbin. Grundig kontroll av leverfunksjonen anbefales.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, vinkaalkaloider og analoger, ATC-kode: L01C A04

Vinorelbin er et antineoplastisk cytostatikum tilhørende vinkaalkaloidfamilien, men ulikt alle andre vinkaalkaloider er katarantindelen av vinorelbin strukturelt modifisert. På molekylært nivå virker det på cellens mikrotubulære system. Det hemmer polymerisering av tubulin og bindes fortrinnsvis til mitotiske mikrotubuli, og virker på aksonale mikrotubuli kun i høye konsentrasjoner. Vinorelbin har mindre tubulinspiraliserende effekt enn vinkristin. Vinorelbin blokkerer mitose ved G2-M og forårsaker celledød i interfase eller ved neste mitose.

Vinorelbins sikkerhet og effekt hos pediatriske pasienter er ikke fullstendig dokumentert. Kliniske data fra to enkeltarm fase II-studier med intravenøs vinorelbin hos 33 og 46 pediatriske pasienter med tilbakevendende solide svulster, inkludert rhabdomyosarkom, andre bløtvevssarkom, Ewings sarkom, liposarkom, synovialt sarkom, fibroblastisk sarkom, kreft i sentralnervesystemet, osteosarkom, nevroblastom med doser på 30 til 33,75 mg/m<sup>2</sup> D1 og D8 hver tredje uke eller én gang per uke i seks uker hver åttende uke, viste ingen relevant klinisk aktivitet. Toksisitetsprofilen var tilsvarende den som ble innrapportert hos voksne pasienter (se pkt. 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske parametere for vinorelbin ble målt i blod.

### Absorpsjon

Etter oral administrasjon absorberes vinorelbin umiddelbart., og T<sub>max</sub> nås etter 1,5-3 timer med maksimal blodkonsentrasjon (C<sub>max</sub>) på ca. 130 ng/ml etter dosering med 80 mg/m<sup>2</sup>. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 40 %, og samtidig matinntak endrer ikke eksponeringen for vinorelbin. Orale doser av vinorelbin på 60 og 80 mg/m<sup>2</sup> medfører blodeksponering sammenlignbar med det som oppnås med henholdsvis 25 og 30 mg/m<sup>2</sup> av den intravenøse formen. Blodeksponeringen for vinorelbin stiger proporsjonalt med dosen opptil 100 mg/m<sup>2</sup>. Interindividuell variasjon innen eksponering er lik etter intravenøs og oral administrasjon.

### Distribusjon

"Steady-state"-distribusjonsvolumet er stort, i gjennomsnitt 21,2 l/kg (spredning: 7,5–39,7 l/kg), hvilket indikerer uttalt vevsdistribusjon.

Bindingen til plasmaproteiner er lav (13,5 %), men vinorelbin bindes med høy affinitet til blodceller, spesielt plater (78 %).

Vinorelbin opptas signifikant i lungene, vurdert ut fra kirurgiske lungebiopsier som viste konsentrasjoner opptil 300 ganger høyere enn i serum. Vinorelbin er ikke påvist i sentralnervesystemet.

### Biotransformasjon

Vinorelbin metaboliseres fortrinnsvis via CYP 3A4-isoformen av cytokrom P450. Alle metabolittene er identifisert og ingen er aktive, bortsett fra 4-Odeacetylvinorelbin, som er hovedmetabolitten i blodet.

Verken sulfat- eller glukuronidkonjugater er observert.

### Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden for vinorelbin er ca. 40 timer. Blodclearance er høy, tilnærmet blodgjennomstrømning i lever, og i gjennomsnitt 0,72 l/h/kg (spredning: 0,32–1,26 l/h/kg).

Eliminasjon via nyre er liten (<5 % av den administrerte dosen), og består hovedsakelig av modersubstans. Galleutskillelse er den viktigste eliminasjonsveien for både metabolitter og intakt vinorelbin, som er den forbindelsen det gjenfinnes mest av.

### **Spesielle pasientgrupper**

#### Nedsatt nyre- og leverfunksjon:

Effektene av nyresvikt på farmakokinetikken til vinorelbin har ikke blitt undersøkt.. Men dosereduksjon ved nedsatt nyrefunksjon er ikke indisert for vinorelbin på grunn av dets lave nyreeliminering.

Farmakokinetikken til oralt administrert vinorelbin ble ikke endret etter administrasjon av 60 mg/m<sup>2</sup> hos pasienter med mild leversykdom (bilirubin < 1,5 x ULN, og ALAT og/eller ASAT fra 1,5 til 2,5 x ULN) og på 50 mg/m<sup>2</sup> hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (bilirubin fra 1,5 til 3 x ULN, uansett nivåer av ALAT og ASAT). Vinorelbin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig leversykdom, og det anbefales derfor ikke brukt hos disse pasientene (se pkt. 4.2, 4.4).

#### Eldre pasienter:

En studie med oral vinorelbin hos eldre pasienter ( $\geq 70$  år) med NSCLC viste at vinorelbinens farmakokinetikk ikke ble påvirket av alder. Men siden eldre pasienter er svake, skal det utvises forsiktighet ved økning av dosen med vinorelbin myk kapsel (se pkt. 4.2).

### **Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold**

Det har blitt vist en klar sammenheng mellom blodeksponering og fall i leukocytter og granulocytter.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

#### **Mutagent og karsinogenisk potensial**

Vinorelbin inducerer kromosomskader, men er ikke mutagen i Ames-test. Påvirkningen som vinorelbin har på det mitotiske spindelapparatet kan føre til feil distribusjon av kromosomene. I dyreforsøk ble vinorelbin administrert intravenøst og induserte aneuploidi og polyploidi. Det antas derfor at vinorelbin kan forårsake mutagene virkninger (tegn på aneuploidi) hos mennesker.

Resultatene av karsinogenitetsstudiene der vinorelbin ble gitt intravenøst en gang annenhver uke for å unngå toksiske effekter av legemidlet, var negative.

#### **Reproduksjonstoksisitet**

I reproduksjonsstudier med dyr har vinorelbin vist embryotoksisitet og teratogenisitet. Nivået da det ikke ble observert noen effekt hos rotter, var 0,26 mg/kg hver tredje dag. Etter perinatal og postnatal administrering hos rotter med intravenøse doser på 1,0 mg/kg hver 3. dag, ble det funnet redusert vektøkning hos ungene i opptil 7 uker av levetiden.

#### **Farmakologisk sikkerhet**

Det ble ikke observert noen hemodynamisk effekt hos hund som fikk vinorelbin ved maksimal tolerert dose, 0,75 mg/kg, men det ble observert ikke-betydelige forstyrrelser av repolarisering i likhet med andre vinkaalkaloider som ble testet.

Det ble ikke observert effekter på hjerte-karsystemet hos primater som mottok gjentatte doser av vinorelbin på 2 mg/kg over 39 uker.

#### **Akutt toksisitet hos dyr**

Symptomer på overdosering hos laboratoriedyr besto av hårtap, unormal atferd (fatigue, døsighet), lungelesjoner, vekttap og ulike grader av beinmargshypoplasi.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### *Kapselinnhold:*

Makrogol 400

Polysorbat 80

Vann, renset.

#### *Kapselskall:*

20 mg:

Gelatin

Sorbitol, flytende, delvis dehydrert

Titandioksid (E171)

Gult jernoksid (E172)

Vann, renset

Triglyserider av middels kjedelengde.

30 mg:

Gelatin  
Sorbitol, flytende, delvis dehydrert  
Titandioksid (E171)  
Jernoksid, rød (E172)  
Vann, renset  
Triglyserider av middels kjedelengde

80 mg

Gelatin  
Sorbitol, flytende, delvis dehydrert  
Titandioksid (E171)  
ernoksid, gult (E172)  
Vann, renset  
Triglyserider av middels kjedelengde.

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blistert laget av PVC/PVDC/aluminium belagt med barnesikret folie.  
Pakningsstørrelser: 1 myk kapsel.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Av sikkerhetsmessige årsaker skal ikke-anvendte kapsler returneres til sykehuset eller apoteket for destruksjon i overensstemmelse med lokale retningslinjer for cytostatika.

**Instruksjoner for bruk/håndtering, se pkt. 4.4.**

### **Åpne blisterbrettet:**

1. Klipp opp blisterpakningen langs den svarte, prikkede streken med en saks.
2. Riv av den myke plastfolien
3. Trykk kapselen gjennom aluminiumsfolien

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
DK-5260 Odense S  
Danmark  
info@orifarm.com

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

20 mg: 18-12114

30 mg: 18-12115

80 mg: 18-12116

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 02.04.2019

Dato for siste fornyelse: 02.04.2024

**10. OPPDATERINGSDATO**

27.06.2024