

 10. august 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Vinorelbin "Accord", koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

30287

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vinorelbin "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 10 mg vinorelbin (som vinorelbintartrat).

Hver 1 ml hætteglas indeholder i alt 10 mg vinorelbin (som tartrat).

Hver 5 ml hætteglas indeholder i alt 50 mg vinorelbin (som tartrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs til svagt gullig opløsning, fri for synlige partikler.

pH på ca. 3,0 til 4,0 og en osmolalitet på ca. 30 til 40 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Vinorelbin er indiceret til voksne til behandling af:

* Som monoterapi til patienter med metastatisk cancer mammae (stadium IV), der er behandlingsresistent over for antracyclin- og taxanholdig kemoterapi.
* Ikke-småcellet lungecancer (stadium III eller IV).

**4.2 Dosering og administration**

Vinorelbin bør indgives under opsyn af en læge med stor erfaring i anvendelse af kemoterapi.

Dosering

Ikke-småcellet lungecancer
Som monoterapi er dosis sædvanligvis 25 til 30 mg/m2 en gang ugentlig. Ved polykemoterapi opretholdes den sædvanlige dosis (25 til 30 mg/m2) normalt, mens hyppigheden reduceres til f.eks. dag 1 og 5 hver 3. uge eller dag 1 og 8 hver 3. uge i henhold til behandlingsplanen.

Metastatisk cancer mammae

Den sædvanlige dosis er 25 til 30 mg/m2 en gang ugentlig.

Maksimalt tolereret dosis pr. administration: 35,4 mg/m² legemsoverflade.

Maksimal samlet dosis pr. administration: 60 mg.

*Ældre*

I den kliniske erfaring er der ikke set relevante forskelle hos ældre patienter, hvad angår responsraten, men det kan ikke udelukkes, at visse af disse patienter har en højere følsomhed over for præparatet. Alder har ingen indflydelse på vinorelbins farmakokinetik (se pkt. 5.2)

*Dosisjustering*

Vinorelbins metabolisme og clearance er for det meste hepatisk: Kun 18,5 % udskilles uændret i urinen. Der er ingen tilgængelig prospektiv undersøgelse vedrørende ændret metabolisme af aktivstoffet til dets farmakodynamiske virkninger for at fastlægge retningslinjer for reduktion af vinorelbindosis til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Farmakokinetikken af vinorelbin er ikke anderledes hos patienter med moderat eller svær leverinsufficiens. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales dog en reduceret dosis på 20 mg/m2 og nøje overvågning af hæmatologiske parametre til patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.4 og 5.2)

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Der er ingen farmakokinetisk baggrund for at nedsætte vinorelbin-doseringen til patienter med nedsat nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning hos børn og unge er ikke klarlagt, og administration frarådes derfor.

Administration

Kun intravenøs anvendelse.

Udelukkende intravenøs injektion igennem en infusionslinje efter behørig fortynding.

Brug af intratekal administration er kontraindiceret.

*Vedrørende vejledning om fortynding af produktet før administration og anden håndtering, se pkt 6.6.*

Vinorelbin "Accord" kan indgives via langsom bolus (6-10 minutter) efter fortynding i 20-50 ml natriumchloridopløsning eller glucoseopløsning 50 mg/ml (5 %) eller via en kort infusion (20-30 minutter) efter fortynding i 125 ml natriumchloridopløsning eller glucoseopløsning 50 mg/ml (5 %).

Indgivelse skal altid efterfølges af mindst 250 ml natriumchloridopløsning for at skylle venen.

**4.3 Kontraindikationer**

* Brug af intratekal administration er kontraindiceret.
* Overfølsomhed over for aktivstoffet eller andre vincaalkaloider eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Neutrofile granulocytter <1500/mm3 eller alvorlig, aktuel eller nylig infektion (inden for de seneste 2 uger).
* Trombocyttal under 100.000/mm3.
* Amning (se pkt. 4.6).
* Kvinder i den fødedygtige alder, der ikke benytter effektiv prævention (se pkt. 4.4 og 4.6)
* Kombineret med vaccination mod gul feber (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Særlige advarsler

Vinorelbin bør indgives under opsyn af en læge med stor erfaring i anvendelse af kemoterapi.

Vinorelbin må kun anvendes intravenøst.

Da hæmning af det hæmatopoietiske system er den største risiko forbundet med administration af Vinorelbin "Accord", er det nødvendigt med nøje hæmatologisk monitorering under behandlingen (bestemmelse af hæmoglobinniveau og leukocyttal, neutrofiltal og trombocytantal på dagen for hver ny indgift).

Det er især neutropeni, der begrænser dosis. Effekten er non-kumulativ og når nadir 7-14 dage efter indgift, og den er hurtigt reversibel og er reversibel i løbet af 5-7 dage. Hvis neutrofiltallet er under 1500/mm³ og/eller trombocyttallet er under 100.000/mm³, bør behandlingen udskydes indtil restitution.

Hvis patienterne udviser tegn eller symptomer, som tyder på infektion, skal dette straks undersøges nærmere.

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der bør udvises særlig forsigtighed hos patienter med iskæmisk hjertesygdom i anamnesen (se pkt. 4.8).

Farmakokinetikken af vinorelbin er ikke anderledes hos patienter med moderat eller svær leverinsufficiens. Se pkt. 4.2 angående dosisjustering i denne specifikke patientgruppe.

Da den renale udskillelse er lav, er der intet farmakokinetisk belæg for at reducere vinorelbindosis hos patienter med nedsat nyrefunktion. Se punkt 4.2.

Vinorelbin "Accord" må ikke indgives samtidig med strålebehandling, hvis behandlingsområdet omfatter leveren.

Dette lægemiddel er specifikt kontraindiceret sammen med vaccine mod gul feber. Samtidig brug af andre levende, svækkede vacciner anbefales ikke.

Administrationen af ​​Vinorelbin "Accord" med potente CYP3A4-inducere kræver forsigtighed (se pkt 4.5). Samtidig brug af phenytoin (og alle andre cytostatika) og itraconazol (og alle andre vinca-alkaloider) frarådes.

Vinorelbin "Accord" må ikke komme i kontakt med øjnene, da det indebærer en risiko for alvorlig irritation og muligvis sår på cornea, hvis præparatet påsprøjtes under tryk. Hvis præparatet kommer i kontakt med øjnene, bør de straks skylles med en 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning og en øjenlæge kontaktes.

For at reducere risikoen for bronkospasme, især hvis det anvendes samtidig med mitomycin C, bør der overvejes passende sikkerhedsforanstaltninger. Patienter, der behandles ambulant, bør oplyses om, at de skal kontakte en læge i tilfælde af åndenød.

Interstitiel lungesygdom er blevet indberettet hyppigere i den japanske befolkning. Der er derfor behov for særlig opmærksomhed i denne specifikke population.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktioner, som er almindelige for alle cytotoksika

På grund af den øgede risiko for trombose i forbindelse med tumorsygdom anvendes der hyppigt antikoagulerende behandling. På grund af den høje intraindividuelle variation i koagulationsevnen i forbindelse med sygdom og muligheden for interaktion mellem orale antikoagulantia og kemoterapi skal INR (international normaliseret ratio) monitoreres hyppigere, hvis der tages beslutning om at behandle patienten med orale antikoagulantia.

Samtidig brug er kontraindiceret

*Gul feber-vaccine*: Risiko for dødelig systemisk vaccinesygdom (se pkt. 4.3).

Samtidig brug frarådes

*Levende, svækkede vacciner (vaccine mod gul feber, se Samtidig brug er kontraindiceret):* Risiko for potentielt dødelig systemisk vaccinesygdom. Denne risiko er øget hos patienter, hvis grundsygdom allerede har forårsaget immunosuppression. Brug om muligt en inaktiveret vaccine (poliomyelitis). Se punkt 4.4.

*Phenytoin*: Risiko for eksacerbation af krampeanfald som følge af nedsat gastrointestinal absorption af phenytoin eller risiko for øget toksicitet eller nedsat virkning af det cytotoksiske middel på grund af øget hepatisk metabolisme forårsaget af phenytoin.

Samtidig brug skal ske med omtanke

*Ciclosporin, tacrolimus*: Udtalt immunosuppression med risiko for lymfoproliferation.

Interaktioner, der er specifikke for vinca-alkaloider:

Samtidig brug frarådes

*Itraconazol*: Øget neurotoksicitet af vinca-alkaloider på grund af nedsat hepatisk metabolisme heraf.

Samtidig brug skal ske med omtanke

*Mitomycin C*: Øget risiko for bronkospasmer og dyspnø. Der er i sjældne tilfælde set interstitiel pneumoni.

Da vinca-alkaloider er substrater for P-glykoprotein, og da der ikke foreligger specifikke studier, bør der udvises forsigtighed, hvis Vinorelbin "Accord" kombineres med stærke modulatorer af denne membrantransportør.

Samtidig brug med hæmmere (f.eks. ritonavir, clarithromycin, ciclosporin, verapamil, quinidin) eller inducere (se f.eks. listen af ​​CYP3A4-inducere) af denne membrantransportør kan påvirke koncentrationen af ​​vinorelbin.

**Interaktioner, der er specifikke for vinorelbin**

Hvis Vinorelbin "Accord" kombineres med andre lægemidler med kendt knoglemarvstoksicitet, vil der ofte indtræffe forværring af bivirkninger i form af myelosuppression.

Da Vinorelbin "Accord"s metabolisme hovedsageligt involverer CYP3A4, kan kombinationen med stærke hæmmere af dette isoenzym (f.eks. ketoconazol, itraconazol, HIV-proteasehæmmere, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodon) øge serumkoncentrationen af vinorelbin og kombinationen med potente inducere af dette isoenzym (f.eks rifampicin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepin, perikum) kan reducere serumkoncentrationerne af vinorelbin.

Kombinationen af Vinorelbin "Accord" og cisplatin viser, at der ikke er nogen gensidig vekselvirkning mellem de farmakokinetiske parametre under forskellige behandlingsforløb. Granulocytopeni forekommer dog med en højere incidens ved en kombination af Vinorelbin "Accord" og cisplatin end ved Vinorelbin "Accord" som monoterapi.

I et klinisk fase I-studie er der set tegn på en øget forekomst af neutropeni af grad 3/4 ved samtidig brug af intravenøs vinorelbin og lapatinib. I dette studie var den anbefalede dosis af intravenøs vinorelbin i en 3-ugers doseringsplan 22,5 mg/m2 på dag 1 og dag 8 kombineret med 1000 mg lapatinib dagligt. Denne kombinationstype bør administreres med forsigtighed.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Vinorelbin kan have genotoksiske virkninger. Derfor tilrådes mænd, der bliver behandlet med vinorelbin, ikke at befrugte nogen kvinde under og op til 6 måneder (minimum 3 måneder) efter behandlingsophør. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i op til 3 måneder efter behandlingen med vinorelbin. Før behandling af mænd bør der søges råd om opbevaring af sæd på grund af risikoen for irreversibel infertilitet som en konsekvens af behandlingen med vinorelbin.

Kvinder i den fødedygtige alder

Fertile kvinder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og minimum 3 måneder efter.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data vedrørende anvendelsen af vinorelbin hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist embryotoksicitet og teratogenicitet (se pkt. 5.3). Baseret på resultaterne af dyreforsøgene og lægemidlets farmakologiske virkning er det et produkt, der mistænkes for at forårsage alvorlige medfødte virkninger, når det anvendes under graviditet.

Vinorelbin er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Kvinder bør ikke blive gravide under behandling med vinorelbin.

I tilfælde af en vital indikation skal der udføres en lægekonsultation vedrørende risikoen for skadelige virkninger for barnet under behandlingen af en gravid patient.

Hvis der opstår graviditet under behandlingen, bør muligheden for genetisk rådgivning overvejes.

Amning

Det vides ikke, om lægemidlet udskilles i modermælken. Udskillelsen af ​​vinorelbin i modermælk er ikke undersøgt i dyreforsøg. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammede barn, og amning skal derfor ophøre, før behandling med vinorelbin påbegyndes (se pkt. 4.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, men ud fra den farmakodynamiske profil påvirker vinorelbin ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af lægemidlets bivirkninger bør patienter i behandling med vinorelbin dog udvise forsigtighed.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger, som er rapporteret som mere end isolerede tilfælde, er anført nedenfor efter organklasse og hyppighed. Hyppigheder er defineret som: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100, <1/10), ikke almindelig (≥1/1000, <1/100), sjælden (≥1/10.000, <1/1000), meget sjælden (<1/10000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data), i henhold til MedDRA hyppighedskonvention og systemorganklasse.

De hyppigst indberettede bivirkninger er knoglemarvsdepression med neutropeni, anæmi, neurologiske forstyrrelser, gastrointestinal toksicitet med kvalme, opkastning, stomatitis og obstipation, forbigående stigninger i leverfunktionstest, alopeci og lokal flebitis.

Øvrige bivirkninger, der er set efter markedsføring og kliniske forsøg, er tilføjet i henhold til MedDRA-klassifikationen under hyppigheden ”Ikke kendt”.

Detaljerede oplysninger om bivirkninger:

Reaktioner blev beskrevet ved brug af WHO-klassifikationen (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 og parasitære sygdomme

*Almindelig*: Bakterie-, virus- eller svampeinfektion på forskellige steder (luftveje, urinveje, mave-tarm-kanal) af mild til moderat sværhedsgrad og oftest reversibel med passende behandling.

*Ikke almindelig*: Alvorlig sepsis med andet organsvigt. Septikæmi.

*Meget sjælden*: Kompliceret septikæmi – undertiden dødelig.

*Ikke kendt*: Neutropenisk sepsis. Neutropen infektion G3-4.

Blod- og lymfesystem

*Meget almindelig*: Knoglemarvsdepression, der primært resulterer i neutropeni (G3: 24,3 %; G4: 27,8 %), som er reversibel i løbet af 5 til 7 dage og ikke-kumulativ over tid. Anæmi (G3-4: 7,4 %).

*Almindelig*: Trombocytopeni (G3-4: 2,5 %) kan forekomme, men er sjældent alvorlig.

*Ikke kendt*: Febril neutropeni. Pantocytopeni. Leukopeni G1-4.

Immunsystemet

*Ikke kendt*: Systemiske allergiske reaktioner såsom anafylaksi, anafylaktisk chok eller anafylaktoid reaktion.

Det endokrine system

*Ikke kendt*: Uhensigtsmæssig udskillelse af antidiuretisk hormon (SIADH).

Metabolisme og ernæring

*Sjælden*: Svær hyponatriæmi.

*Ikke kendt*: Anoreksi.

Nervesystemet

*Meget almindelig*: Neurologiske forstyrrelser (G3-4: 2,7 %), herunder tab af dybe senereflekser. Svaghed i nedre ekstremiteter er indberettet efter langvarigkemoterapi.

*Ikke almindelig*: Alvorlig paræstesi med sensoriske og motoriske symptomer er ikke hyppigt forekommende. Disse virkninger er sædvanligvis reversible.

*Ikke kendt*: Hovedpine, svimmelhed, ataksi, posterior reversibel encefalopati-syndrom.

Hjerte

*Sjælden*: Iskæmisk hjertelidelse (angina pectoris, myokardieinfarkt – undertiden dødeligt).

*Meget sjælden*: Takykardi, hjertebanken og hjerterytmeforstyrrelser.

*Ikke kendt*: Hjertesvigt.

Vaskulære sygdomme

*Ikke almindelig*: Arteriel hypotension, arteriel hypertension, rødmen og perifer kulde.

*Sjælden*: Alvorlig hypotension, kollaps.

Luftveje, thorax og mediastinum

*Ikke almindelig*: Dyspnø og bronkospasme kan forekomme i forbindelse med behandling med Vinorelbin "Accord", samt med andre vinca-alkaloider.

*Sjældne*: Der er indberettet tilfælde af interstitiel lungesygdom, undertiden dødelige.

*Ikke kendt*: Hoste G1-2, akut lungesvigt – undertiden dødeligt, lungeemboli.

Mave-tarm-kanalen

*Meget almindelig*: Stomatitis (G1-4: 15 % med Vinorelbin "Accord" monoterapi). Kvalme og opkastning (G1-2: 30,4 % og G3-4: 2,2 %). Antiemetisk behandling kan reducere denne forekomst. Forstoppelse er det vigtigste symptom (G3-4: 2,7 %), hvilket sjældent udvikler sig til paralytisk ileus med Vinorelbin "Accord" som monoterapi og (G3-4: 4,1 %) med kombination af Vinorelbin "Accord" og andre kemoterapeutika.

*Almindelig*: Diarré, som regel mild til moderat.

*Sjælden*: Paralytisk ileus – behandling kan genoptages, når normal intestinal transit genoptages. Der er indberettet pancreatitis.

Lever og galdeveje

*Meget almindelig*: Forbigående stigninger i leverfunktionsprøver (G1-2) uden kliniske symptomer (ASAT 27,6 % og ALAT 29,3 %).

*Ikke kendt*: Leversygdom.

Hud og subkutane væv

*Meget almindelig*: Alopeci, ofte i mild grad (G3-4: 4,1 % med Vinorelbin "Accord" som monoterapi).

*Sjælden*: Generaliserede hudreaktioner er blevet indberettet med Vinorelbin "Accord".

*Ikke kendt*: Palmar-plantar erytrodysæstesisyndrom (hånd- og fodsyndrom), hyperpigmentering af huden (serpentine supravenous hyperpigmentation).

Knogler, led, muskler og bindevæv

*Almindelig*: Artralgi, herunder smerter i kæben; myalgi.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Meget almindelig*: Reaktioner på injektionsstedet inkluderer erytem, ​​brændende fornemmelse, venøs misfarvning og lokal flebitis (G3-4: 3,7 % med Vinorelbin "Accord" som monoterapi).

*Almindelig*: Asteni, træthed, feber, smerter forskellige steder, herunder brystsmerter og smerter ved tumorstedet er blevet indberettet af patienter i behandling med Vinorelbin "Accord".

*Sjælden*: Der er indberettet lokal nekrose. Korrekt placering af den intravenøse kanyle eller kateter og bolusinjektion efterfulgt af skylning af venen kan begrænse disse virkninger.

*Ikke kendt*: Kuldegysninger G1-2.

Undersøgelser

*Ikke kendt*: Vægttab.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

En overdosis med Vinorelbin "Accord" kan medføre knoglemarvshypoplasi, som undertiden er ledsaget af infektion, feber og paralytisk ileus.

Nødberedskab

Der indledes generel, understøttende behandling med blodtransfusion og bredspektret antibiotikabehandling efter lægens skøn.

Antidot

Der findes ingen kendt antidot for en overdosis af Vinorelbin "Accord".

**4.10 Udlevering**

NBS (Må kun udleveres til sygehuse eller efter ordination af speciallæger i onkologi).

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: [Vinca-alkaloider og -analoger](http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/index.php?query=L01CA). ATC-kode: L 01 CA 04.

Vinorelbin er et antineoplastisk aktivstof af familien vinca-alkaloider, men i modsætning til alle andre vinca-alkaloider har vinorelbins catharanthin-del undergået en strukturel modifikation. På det molekylære plan påvirker det den dynamiske ligevægt af tubulin i cellens mikrotubulære system.

Vinorelbin hæmmer polymeriseringen i tubuli og binder primært til mitose-mikrotubuli og påvirker kun axonale tubuli i stærke koncentrationer. Spiralisering af tubuli induceres i mindre grad end med vincristin. Vinorelbin standser mitosen i fase G2-M og fremkalder celledød i mellemfasen eller ved den efterfølgende mitose.

Sikkerhed og virkning af vinorelbin hos børn er ikke klarlagt. Kliniske data fra to enkeltarmsstudier i fase II, hvor der blev givet intravenøs vinorelbin til 33 og 46 pædiatriske patienter med recidiverende solide tumorer, herunder rhabdomyosarkom, andre bløddelssarkomer, Ewings sarkom, liposarkomer, synovialsarkomer, fibrosarkomer, cancer i centralnervesystemet, osteosarkomer og neuroblastomer, i doser på 30 til 33,75 mg/m² på D1 og D8 hver 3. uge eller én gang om ugen i 6 uger hver 8. uge, viste ingen betydningsfuld klinisk aktivitet. Toksicitetsprofilen var sammenlignelig med toksicitetsprofilen hos voksne patienter (se pkt. 4.2).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

De farmakokinetiske parametre for vinorelbin blev testet i blod.

Fordeling

Fordelingsvolumen ved steady state var stor med et gennemsnit på 21,2 l/kg - 1 (niveau: 7,5-39,7 l.kg-1), hvilket indikerer udbredt fordeling i vævene.

Stoffet bindes kun i ringe omfang til plasmaprotein (13,5 %), men bindes dog stærkt til blodlegemer; 78 % af det samlede blod-bundne vinorelbin blev forbundet med blodplader, og 4,8 % af det samlede blod-bundne vinorelbin var forbundet med lymfocytter.

Evaluering under anvendelse af kirurgiske biopsier af lungerne viste signifikant retention af vinorelbin i lungerne, med en koncentration 300 gange større end i plasma. Der blev ikke detekteret vinorelbin i centralnervesystemet.

Biotransformation

Alle vinorelbin-metabolitter er et resultat af CYP3A4 isoformen af ​​cytochrom P450, undtagen 4-O-diacetylvinorelbine, som sandsynligvis er erhvervet ved indvirkning af carboxylesteraser. 4-O-diacetylvinorelbine er den eneste aktive metabolit og den vigtigste, der er observeret i blodet.

Der blev ikke fundet sulfatkonjugater eller glucuronid.

Elimination

Den gennemsnitlige terminale halveringstid for vinorelbin er cirka 40 timer. Blod-clearance er høj, den nærmer sig blodgennemstrømningen i leveren. Dens middelværdi er 0,72 l/time/kg (spændvidde: 0,32-1,26 l/time/kg).

Eliminationen i nyrerne er lav (<5 % af den administrerede dosis) og består hovedsagligt af moderforbindelsen.

Eliminationsvejen er hovedsaglig gennem galden for både metabolitter og uændret vinorelbin, som er den primære genvundne forbindelse.

Særlige patientgrupper

*Nedsat nyre- eller leverfunktion*

Effekten af nedsat nyrefunktion på elimineringen af vinorelbin er ikke undersøgt.

Dosisreduktion på grund af nedsat nyrefunktion er imidlertid ikke indiceret på grund af den lave eliminering i nyrerne.

Den første undersøgelse rapporterede om effekten af ​​leversvigt på vinorelbins farmakokinetik. Denne undersøgelse blev udført på patienter med levermetastaser fra mammae cancer og konkluderede, at ændringer i vinorelbins gennemsnitlige clearance kun blev påvist, når mere end 75 % af leveren var berørt.

En fase I, dosis-justeret farmakokinetisk undersøgelse blev udført på kræftpatienter med leversvigt: 6 patienter med moderat leverdysfunktion (bilirubin <2 × ULN og aminotransferaser <5 × ULN) behandlet med op til 25 mg/m² og 8 patienter med alvorlig dysfunktion (bilirubin >2 × ULN og/eller aminotransferaser >5 × ULN) behandlet med op til 20 mg/m². Den gennemsnitlige totale clearance hos de to patientgrupper svarede til patienter med normal leverfunktion. Farmakokinetikken af vinorelbin er dermed ikke anderledes hos patienter med moderat eller svær leverinsufficiens.

Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales dog en reduceret dosis på 20 mg/m2 og nøje overvågning af hæmatologiske parametre til patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Ældre*

Forsøg med Vinorelbin "Accord" til ældre patienter (≥ 70 år) med NSCLC viste, at alderen ikke har nogen indflydelse på vinorelbins farmakokinetik. Da ældre patienter er skrøbelige, skal der dog udvises forsigtighed, når dosen af Vinorelbin "Accord" forhøjes (se pkt. 4.2)

Pharmakokinetisk/farmakodynamisk relation

Der blev påvist en stærk forbindelse mellem eksponering af blodet og PMN eller fald i leukocyttal.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Den begrænsende toksicitet hos dyr er knoglemarvsdepression. I dyreforsøg fremkaldte vinorelbin aneuploidi og polyploidi.

Det kan formodes, at vinorelbin også kan forårsage genotoksiske virkninger hos mennesker (fremkaldelse af aneuploidi og polyploidi).

Resultaterne af undersøgelser af carcinogenisk potentiale hos mus og rotter var negative, men kun lave doser er blevet testet.

I dyrereproduktionsstudier blev der observeret virkninger ved subterapeutiske doseringer. Der blev set embryo- og føtotoksicitet, såsom intrauterin vækstretardering og forsinket ossifikation. Teratogenicitet (sammenfald af ryghvirvler, manglende ribben) blev observeret ved maternelt toksiske doser. Endvidere blev spermatogenese og sekretion af prostata og sædvæskevesikler reduceret, men fertiliteten hos rotter blev ikke formindsket.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Vand til injektionsvæsker.

**6.2 Uforligeligheder**

Vinorelbin "Accord" må ikke fortyndes i alkaliske opløsninger (risiko for udfældning).

Dette lægemiddel må ikke anvendes samtidig med andre lægemidler, med undtagelse af dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Holdbarhed efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 25°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme efter fortynding. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2-8°C, medmindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Opbevares i originalemballagen for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Type I klart hætteglas med bromobutyl-gummiprop og blå flip-off forsegling af aluminium.

Pakningsstørrelser

1 hætteglas á 1 ml.

1 hætteglas á 5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun uddannet personale må udføre klargøring og administration af Vinorelbin "Accord". Der skal tages forholdsregler for at undgå at udsætte personale under graviditet.

Passende sikkerhedsudstyr, øjenbeskyttelse, engangshandsker, ansigtsmaske og engangsforklæde bør anvendes. Sprøjter og infusionssæt skal samles omhyggeligt for at undgå lækage (brug af Luer-lock-samlinger anbefales). Sekreter og opkast skal håndteres med forsigtighed.

Spild og lækager tørres op. Undgå omhyggeligt enhver kontakt med øjnene. Hvis opløsningen kommer i kontakt med øjnene, skylles omgående med saltvandsopløsning. Efter tilberedning skal alle utildækkede overflader rengøres grundigt, og hænder og ansigt vaskes. Der foreligger ikke uforligelighed mellem Vinorelbin "Accord" og hætteglas af klart glas, PVC eller vinyl-acetatsæt eller infusionssæt med PVC-slanger. Vinorelbin "Accord" kan indgives via langsom bolus (6-10 minutter) efter fortynding i 20-50 ml natriumchloridopløsning eller glucoseopløsning 50 mg/ml (5 %) eller via en kort infusion (20-30 minutter) efter fortynding i 125 ml natriumchloridopløsning eller glucoseopløsning 50 mg/ml (5 %). Indgivelse skal altid efterfølges af mindst 250 ml natriumchloridopløsning for at skylle venen.

Vinorelbin "Accord" må kun gives intravenøst. Det er meget vigtigt at sørge for, at kanylen placeres nøjagtigt i venen, før infusion af injektionen startes. Hvis Vinorelbin "Accord" ekstravaserer under intravenøs indgift, kan dette forårsage betragtelig lokal irritation. Hvis dette er tilfældet, skal infusionen straks standses, venen skylles med saltvandsopløsning, og resten af dosen indgives i en anden vene. I tilfælde af ekstravasation kan glukokortikoider indgives intravenøst for at reducere risikoen for phlebitis.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

57746

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. november 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. august 2023