

25. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Vinorelbine "Accord", bløde kapsler**

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

32473

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vinorelbine "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

20 mg: Hver blød kapsel indeholder vinorelbintartrat svarende til 20 mg vinorelbin.

30 mg: Hver blød kapsel indeholder vinorelbintartrat svarende til 30 mg vinorelbin.

80 mg: Hver blød kapsel indeholder vinorelbintartrat svarende til 80 mg vinorelbin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

20 mg: Hver blød kapsel indeholder 8,03 mg sorbitol (som flydende sorbitol,delvist dehydreret) og 2,89 mg ethanol.

30 mg: Hver blød kapsel indeholder 13,65 mg sorbitol (som flydende sorbitol, delvist dehydreret) og 4,35 mg ethanol.

80 mg: Hver blød kapsel indeholder 24,09 mg sorbitol (som flydende sorbitol, delvist dehydreret) og 11,56 mg ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler

20 mg

Lysebrun, uigennemsigtig, oval, blød gelatinekapsel (9,3×6,7 mm), der er fri for overfladedefekt ogpræget med ”JJ1” i sort, og indeholder en klar, farveløs væske.

30 mg

Lyserød, uigennemsigtig, aflang, blød gelatinekapsel (15×6,2 mm), der er fri for overfladedefekt og præget med ”JJ2” i sort, og indeholder en klar, farveløs væske.

80 mg

Lysegul, uigennemsigtig, aflang, blød gelatinekapsel (20,5×8 mm), der er fri for overfladedefekt og præget med ”JJ3” i sort, og indeholder en klar, farveløs væske.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Vinorelbine "Accord" er indiceret til voksne patienter til behandling af:

- fremskreden ikke-småcellet lungecancer som monoterapi eller i kombination med anden kemoterapi.

- som adjuverende behandling af ikke-småcellet lungecancer i kombination med platinbaseret kemoterapi.

- fremskreden mammacancer som monoterapi eller i kombination med andre stoffer.

**4.2 Dosering og administration**

Anvendelse af bløde kapsler skal overvejes i tilfælde, hvor intravenøs administration af vinorelbin ikke er mulig (se pkt. 4.4).

**Dosering**

Voksne patienter

Anbefalet doseringsregime ved monoterapi:

*Første tre doser*

60 mg/m² legemsoverflade 1 gang om ugen.

*Efterfølgende doser*

Efter tredje administration anbefales det at øge vinorelbin-dosis til 80 mg/m2 1 gang om ugen, undtagen til patienter, hvor neutrofiltallet en enkelt gang er faldet til <500/mm3 eller flere gange har ligget i intervallet 500-1.000/mm3 i løbet af de tre første doseringer med 60 mg/m2.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Neutrofiltal i løbet af de 3 første doseringer med 60 mg/m2/uge | Neutrofiler >1.000 | Neutrofiler  ≥500 og <1.000  (1 episode) | Neutrofiler  ≥500 og <1.000  (2 episoder) | Neutrofiler  <500 |
| Anbefalet dosis fra og med 4. administration | 80 | 80 | 60 | 60 |

*Dosisændring*

For hver planlagt administration af 80 mg/m2 gælder, at hvis neutrofiltallet er under 500/mm3 eller mere end en enkelt gang har ligget mellem 500 og 1.000/mm3, skal administration afvente normalisering og dosis nedsættes fra 80 til 60 mg/m2 om ugen de efterfølgende 3 gange.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Neutrofiltal efter 4. administration af 80 mg/m2/uge | Neutrofiler>1.000 | Neutrofiler  ≥500 og <1.000  (1 episode) | Neutrofiler  ≥500 og <1.000  (2 episoder) | Neutrofiler  <500 |
| Anbefalet dosis fra og med næste administration | 80 | | 60 | |

Det er muligt at genoptrappe dosis fra 60 til 80 mg/m2 om ugen, hvis neutrofiltallet ikke faldt til under 500/mm3 eller mere end en enkelt gang lå mellem 500 og 1.000/mm3 i løbet af 3 doseringer med

60 mg/m2 i henhold til ovenstående definerede regelsæt for de første 3 doseringer.

*Ved kombinationsbehandling tilpasses dosis og tidspunkt det overordnede behandlingsregime*

Kliniske forsøg har påvist, at en peroral dosis på 80 mg/m2 svarer til 30 mg/m2 af den intravenøse lægemiddelform, og 60 mg/m2 svarer til 25 mg/m2.

Dette har udgjort grundlaget for kombinationsregimer med skiftevis i.v. og peroral administration af hensyn til patientens velbefindende.

Der fås kapsler af forskellig styrke (20, 30, 80 mg) for at give mulighed for at kunne vælge den adækvate kombination til den rigtige dosering.

Nedenstående tabel angiver den påkrævede dosis til forskellige intervaller af legemsoverflader (BSA (body surface area)).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 60 mg/m2 | 80 mg/m2 |
| BSA (m2) | Dosis (mg) | Dosis (mg) |
| 0,95 til 1,04 | 60 | 80 |
| 1,05 til 1,14 | 70 | 90 |
| 1,15 til 1,24 | 70 | 100 |
| 1,25 til 1,34 | 80 | 100 |
| 1,35 til 1,44 | 80 | 110 |
| 1,45 til 1,54 | 90 | 120 |
| 1,55 til 1,64 | 100 | 130 |
| 1,65 til 1,74 | 100 | 140 |
| 1,75 til 1,84 | 110 | 140 |
| 1,85 til 1,94 | 110 | 150 |
| ≥1,95 | 120 | 160 |

**Selv for patienter med en legemsoverflade på ≥2 m2 må den samlede dosis aldrig overstige 120 mg pr. uge ved 60 mg/m2 og 160 mg pr. uge ved 80 mg/m2**

**Administration**

Vinorelbine "Accord" må udelukkende indgives peroralt.

Vinorelbine "Accord" skal synkes hele med vand uden at tygge eller sutte på kapslen eller opløse den, da væsken inden i kapslen kan give anledning til irritation og medføre skader, hvis den kommer i kontakt med hud, øjne eller slimhinder.

Det anbefales at indtage kapslen sammen med lidt mad.

Ældre

Kliniske erfaringer har ikke identificeret nogen signifikante forskelle blandt ældre patienter med hensyn til responsrate, selvom der ikke kan udelukkes større følsomhed hos nogle af disse patienter. Alder indvirker ikke på vinorelbins farmakokinetik (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos børn er endnu ikke klarlagt, og anvendelse til børn frarådes (se pkt. 5.1).

Leverinsufficiens

Vinorelbin kan indgives ved standarddosen på 60 mg/m2/uge til patienter med mild leversygdom (bilirubin <1,5 × ULN og ALAT og/eller ASAT mellem 1,5 og 2,5 × ULN).

Til patienter med moderat leversygdom (bilirubin mellem 1,5 og 3,0 × ULN uafhængigt af ALAT og ASAT) skal vinorelbin administreres ved en dosis på 50 mg/m2/uge.

Administration af vinorelbin til patienter med svær leversygdom **er frarådet, fordi der er utilstrækkelige data fra denne population til at fastlægge farmakokinetikken, virkningen og sikkerheden** (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nyreinsufficiens

Da der kun forekommer en ringe grad af udskillelse gennem nyrerne, er der ingen farmakokinetisk berettigelse for at nedsætte vinorelbindosering til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Ved håndtering af Vinorelbine "Accord" skal specifikke anvisninger følges (se pkt. 6.6).

**4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof, andre vincaalkaloider eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

- Sygdom med signifikant påvirkning af absorptionen.

- Tidligere signifikant kirurgisk resektion af mave eller tyndtarm.

- Neutrofiltal <1.500/mm3 eller svær aktuel eller nylig infektion (inden for de sidste 2 uger).

- Trombocyttal <100.000/mm3.

- Amning (se pkt. 4.6).

- Patienter med behov for langvarig behandling med ilt.

- I kombination med gul feber-vaccine (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Særlige advarsler

Vinorelbin skal ordineres af en læge, som har erfaring med anvendelse af kemoterapi og med faciliteter til monitorering af cytotoksika.

Hvis patienten utilsigtet tygger eller sutter på kapslen, er væsken en irritant. Skyl munden med vand eller fortrinsvis med fysiologisk saltvand.

Hvis kapslen er utæt eller beskadiget, er væsken en irritant og kan derfor forårsage beskadigelse ved kontakt med hud, slimhinder eller øjne. Beskadigede kapsler må ikke indtages, men skal returneres til apoteket, hospitalet eller lægen med henblik på korrekt bortskaffelse. Ved kontakt med kapselindholdet skylles straks grundigt med vand eller fortrinsvis med fysiologisk saltvand.

Ved opkastning inden for få timer efter indtagelse af lægemidlet, må dosis ikke gentages. Understøttende behandling (fx med metoclopramid eller 5HT3-antagonister, fx ondansetron eller granisetron) kan reducere risikoen for opkastning (se pkt. 4.5).

Vinorelbin som bløde kapsler er forbundet med en højere forekomst af kvalme/opkastning end den intravenøse formulering.

Primær profylakse med antiemetika og indtagelse af kapslerne sammen med lidt mad anbefales, da det har vist sig at reducere forekomsten af kvalme og opkastning (se pkt. 4.2).

Patienter, som får samtidig morfin eller opioidanalgetika: laksativer og nøje overvågning af tarmfunktion anbefales. Ordinering af laksativer kan være relevant hos patienter med tidligere forstoppelse i anamnesen.

Der skal foretages nøje hæmatologisk monitorering under behandlingen (bestemmelse af hæmoglobinniveau og leukocyttal, neutrofiltal og trombocyttal på dagen for hver ny administration).

Doseringen skal fastlægges ud fra hæmatologisk status:

- Hvis neutrofiltallet er under 1.500/mm3 og/eller trombocyttallet ligger under 100.000/mm3, skal behandlingen udskydes indtil normalisering.

- Vedrørende eskalering af dosis fra 60 til 80 mg/m2 om ugen efter 3. administration henvises der til pkt. 4.2.

- Vedrørende administration af doser på 80 mg/m2 skal administration udskydes indtil normalisering, hvis neutrofiltallet ligger under 500/mm3 eller mere end en enkelt gang ligger i intervallet 500-1.000/mm3. Administrationen skal ikke blot udskydes, men skal også nedsættes til 60 mg/m2 om ugen. Det er muligt at genoptrappe dosis fra 60 til 80 mg/m2 om ugen (se pkt. 4.2).

Under kliniske forsøg, hvor behandling blev indledt med 80 mg/m2, udviklede nogle få patienter ekscessive neutropene komplikationer, heriblandt patienter med ringe performancestatus. Det anbefales derfor at lade startdosis være 60 mg/m2 og optrappe til 80 mg/m2, hvis dosis tolereres (se pkt. 4.2).

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

**Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der skal træffes særlige forholdsregler ved ordination til patienter med:

- iskæmisk hjertesygdom i anamnesen (se pkt. 4.8).

- ringe performancestatus.

Vinorelbin må ikke gives samtidig med strålebehandling, hvis behandlingsfeltet omfatter leveren.

Dette præparat er specifikt kontraindiceret i forbindelse med gul feber-vaccine, og samtidig anvendelse sammen med andre svækkede levende vacciner frarådes (se pkt. 4.3).

Der skal udvises forsigtighed, når vinorelbin kombineres med stærke CYP3A4-hæmmere eller CYP3A4-inducere (se pkt. 4.5), og kombinationen mellem vinorelbin og phenytoin (som alle cytotoksika) og mellem vinorelbin og itraconazol (som alle vincaalkaloider) frarådes.

Peroral vinorelbin er blevet undersøgt hos patienter med leverinsufficiens ved følgende doseringer:

- 60 mg/m2 hos 7 patienter med mild leverinsufficiens (bilirubin <1,5 × ULN og ALAT og/eller ASAT mellem 1,5 og 2,5 × ULN).

- 50 mg/m2 hos 6 patienter med moderat leverinsufficiens (bilirubin mellem 1,5 og 3 × ULN uafhængigt af ALAT og ASAT).

Vinorelbins sikkerhed og farmakokinetik blev ikke ændret hos disse patienter ved de testede doseringer.

Peroral vinorelbin er ikke blevet undersøgt hos patienter med svær leversygdom, og derfor **frarådes** anvendelse til disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Da der kun forekommer en lav grad af udskillelse gennem nyrerne, er der ingen farmakokinetisk begrundelse for at reducere vinorelbindoseringen til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjælpestoffer

20 mg: Dette lægemiddel indeholder 8,03 mg sorbitol pr. kapsel.

30 mg: Dette lægemiddel indeholder 13,65 mg sorbitol pr. kapsel.

80 mg: Dette lægemiddel indeholder 24,09 mg sorbitol pr. kapsel.

Den additive virkning af samtidigt administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol (eller fructose) i kosten bør tages i betragtning.

Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

20 mg: Dette lægemiddel indeholder 2,89 mg alkohol (ethanol) pr. kapsel.

30 mg: Dette lægemiddel indeholder 4,35 mg alkohol (ethanol) pr. kapsel.

80 mg: Dette lægemiddel indeholder 11,56 mg alkohol (ethanol) pr. kapsel.

Mængden i en Vinorelbine "Accord" 20 mg blød kapsel svarer til mindre end 1 ml øl eller 1 ml vin.

Mængden i en Vinorelbine "Accord" 30 mg blød kapsel svarer til mindre end 1 ml øl eller 1 ml vin.

Mængden i en Vinorelbine "Accord" 80 mg blød kapsel svarer til mindre end 1 ml øl eller 1 ml vin.

Den mindre mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen nævneværdig effekt.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Samtidig anvendelse er kontraindiceret

*Gul feber-vaccine* er kontraindiceret på grund af risiko for generaliseret, potentielt dødelig vaccinesygdom (se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse frarådes

*Levende svækkede vacciner*

(se Samtidig anvendelse er kontraindiceret for gul feber-vaccine) Som ved alle cytotoksika er der risiko for generaliseret, potentielt dødelig vaccinesygdom. Denne risiko er forhøjet hos patienter med allerede eksisterende immunsuppresion som følge af en underliggende sygdom. Det anbefales at anvende en inaktiv vaccine, hvis en sådan findes (fx poliomyelitis) (se pkt. 4.4).

*Phenytoin*

Ligesom med andre cytotoksika er der risiko for forværring af krampeanfald pga. nedsat gastrointestinal absorption af phenytoin forårsaget af det cytotoksiske middel eller effekttab af cytotoksika pga. øget levermetabolisme forårsaget af phenytoin.

*Itraconazol*

Som ved alle vincaalkaloider er der forøget neurotoksicitet af vincaalkaloider på grund af nedsættelsen af deres levermetabolisme.

Samtidig anvendelse skal overvejes

*Cisplatin*

Der er ingen gensidig farmakokinetisk interaktion, når vinorelbin kombineres med cisplatin gennem mange behandlingsserier. Granulocytopeni forekommer dog med en højere incidens ved vinorelbin i kombination med cisplatin end ved vinorelbin som monoterapi.

*Mitomycin C*

Risiko for bronkospasmer og dyspnø er øget, i sjældne tilfælde blev der observeret interstitiel pneumonitis.

*Ciclosporin, tacrolimus*

Kraftig immunsvækkelse med risiko for lymfoproliferation.

Vincaalkaloider er kendt som substrater for P-glycoprotein, og da der ikke findes specifikke undersøgelser heraf, skal der udvises forsigtighed, når vinorelbin kombineres med stærke modulatorer af denne membrantransporter.

Kombination af vinorelbin og andre lægemidler med kendt knoglemarvstoksicitet vil ofte forværre bivirkninger i form af myelosuppression.

Der er ikke observeret nogen signifikant farmakokinetisk interaktion, når vinorelbin kombineres med adskillige andre kemoterapeutika (paclitaxel, docetaxel, capecitabin og peroralt cyclophosphamid).

Da CYP3A4 hovedsageligt er involveret i vinorelbins metabolisme, kan en kombination med stærke hæmmere af dette isoenzym (fx azolantimykotika som ketoconazol og itraconazol) øge koncentrationen af vinorelbin i blodet, og kombinationen med stærke inducere af dette isoenzym (fx rifampicin, phenytoin) kan sænke koncentrationen af vinorelbin i blodet.

Antiemetiske lægemidler som 5HT3-antagonister (fx ondansetron, granisetron) ændrer ikke farmakokinetikken af vinorelbin bløde kapsler (se pkt. 4.4).

Der blev set tegn på en øget forekomst af neutropeni af grad 3/4 i et klinisk fase I-forsøg, når intravenøs vinorelbin og lapatinib blev administreret samtidig. I dette forsøg var den anbefalede dosis af intravenøs vinorelbin i en 3-ugersplan 22,5 mg/m2 på dag 1 og dag 8, når det blev kombineret med en daglig lapatinib 1000 mg. Denne kombinationstype skal administreres med forsigtighed.

*Behandling med antikoagulantia*

Som ved alle cytotoksika skal hyppigheden af INR-overvågning øges på grund af den potentielle interaktion med perorale antikoagulantia og den forhøjede variabilitet af koagulation hos cancerpatienter.

Mad indvirker ikke på vinorelbins farmakokinetik.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af vinorelbin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist embryotoksicitet og teratogenicitet (se pkt. 5.3). Baseret på resultaterne af dyreforsøg og lægemidlets farmakologiske virkning er der en potentiel risiko for embryonale og føtale abnormiteter.

Vinorelbin må derfor ikke anvendes under graviditeten, medmindre den forventede gavnlige virkning klart opvejer de potentielle risici. Hvis der indtræder graviditet under behandlingen, skal patienten oplyses om risiciene for det ufødte barn og overvåges nøje. Muligheden for genetisk rådgivning skal overvejes.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv prævention under behandling og i 7 måneder efter behandling.

Amning

Det er ukendt, om vinorelbin udskilles i human mælk.

Udskillelsen af vinorelbin i mælk er ikke undersøgt i dyreforsøg. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes, og amning skal derfor ophøre, før behandling med vinorelbin påbegyndes (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Mænd, som er i behandling med vinorelbin, frarådes at gøre deres partner gravid under og i 4 måneder efter behandling. Før behandling skal der søges råd om opbevaring af sæd på grund af risikoen for irreversibel infertilitet som en konsekvens af behandlingen med vinorelbin.

**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 eller betjene maskiner, men på grundlag af vinorelbins farmakodynamiske profil påvirker det ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Forsigtighed er dog nødvendig hos patienter, der er behandlet med vinorelbin, på grund af visse bivirkninger ved lægemidlet (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Den samlede forekomst af bivirkninger er bestemt ud fra kliniske forsøg med 316 patienter (132 patienter med ikke-småcellet cancer pulmonis og 184 patienter med mammacancer), som fik det anbefalede behandlingsregime med vinorelbin (først 3 doseringer med 60 mg/m2/uge efterfulgt af 80 mg/m2/uge).

Rapporterede bivirkninger er opstillet herunder ud fra systemorganklasse og hyppighed.

Yderligere bivirkninger på baggrund af både post-marketing-erfaringen og kliniske forsøg er tilføjet i henhold til MedDRA-klassifikationen med hyppigheden *Ikke kendt*.

Reaktionerne er beskrevet ved hjælp af NCI CTCAE-kriterier.

|  |  |
| --- | --- |
| Meget almindelig | ≥1/10 |
| Almindelig | ≥1/100, <1/10 |
| Ikke almindelig | ≥1/1.000, <1/100 |
| Sjælden | ≥1/10.000, <1/1.000 |
| Meget sjælden | <1/10.000 |
| Ikke kendt | Post-marketing-rapporter |

**Bivirkninger rapporteret i forbindelse med vinorelbin bløde kapsler:**

Præ-marketing erfaring

De mest almindelige rapporterede bivirkninger er knoglemarvsdepression med neutropeni, anæmi og trombocytopeni, gastrointestinal toksicitet med kvalme, opkastning, diarré, stomatitis og forstoppelse. Træthed og feber blev også rapporteret som meget almindelig.

Post-marketing-erfaring

Vinorelbin bløde kapsler anvendes som monoterapi eller i kombination med andre kemoterapeutiske midler såsom cisplatin eller capecitabin.

De mest almindelige systemorganklasser, der var involveret i post-marketing-erfaringen, er: "Blod og lymfesystem", "Mave-tarm-kanalen" og "Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet". Disse oplysninger er i overensstemmelse med præ-marketing-erfaringen.

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | |
| Meget almindelig: | Bakterie-, virus- eller svampeinfektioner uden neutropeni på forskellige steder G1-4: 12,7 %; G3-4: 4,4 %. |
| Almindelig: | Bakterie-, virus- eller svampeinfektioner, der skyldes knoglemarvsdepression og/eller svækkelse af immunsystemet (neutropeniske infektioner) er sædvanligvis reversible med passende behandling.  Neutropenisk infektion G3-4: 3,5 %. |
| Ikke kendt: | Neutropenisk sepsis.  Kompliceret sepsis, der i nogle tilfælde er med dødelig udgang.  Svær sepsis, undertiden med svigt af andre organer.  Septikæmi. |
|  |  |
| **Blod og lymfesystem** | |
| Meget almindelig: | Knoglemarvsdepression, der primært giver neutropeni G1-4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G4: 25,9 %, er reversibel og er den dosisbegrænsende toksicitet.  Leukopeni G1-4: 70,6 %; G3: 24,7 %; G4: 6 %.  Anæmi G1-4: 67,4 %; G3-4: 3,8 %.  Trombocytopeni G1-2: 10,8 %. |
| Almindelig: | G4 Neutropeni forbundet med feber over 38°C, herunder febril neutropeni: 2,8 %. |
| Ikke kendt: | Trombocytopeni G3-4.  Pancytopeni. |
|  |  |
| **Det endokrine system** | |
| Ikke kendt: | Uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon (SIADH). |
|  |  |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Meget almindelig: | Anoreksi G1-2: 34,5 %; G3-4: 4,1 %. |
| Ikke kendt: | Svær hyponatriæmi. |
|  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | |
| Almindelig: | Søvnløshed: G1-2: 2,8 %. |
|  |  |
| **Nervesystemet** | |
| Meget almindelig: | Neurosensoriske sygdomme G1-2: 11,1 % var generelt begrænset til tab af senereflekser og forekom sjældent alvorlige. |
| Almindelig: | Neuromotoriske sygdomme G1-4: 9,2 %. G3-4: 1,3 %.  Hovedpine: G1-4: 4,1 %; G3-4: 0,6 %.  Svimmelhed: G1-4: 6 %; G3-4: 0,6 %.  Smagsforstyrrelser: G1-2: 3,8 %. |
| Ikke almindelig: | Ataksi grad 3: 0,3 %. |
| Ikke kendt: | Posterior reversibel encefalopati-syndrom |
|  |  |
| **Øjne** | |
| Almindelig: | Synsforstyrrelser G1-2: 1,3 %. |
|  |  |
| **Hjerte** | |
| Ikke almindelig: | Hjerteinsufficiens og hjertearytmi. |
| Ikke kendt: | Myokardieinfarkt hos patienter med tidligere hjertesygdom eller risikofaktorer for hjertesygdom. |
|  |  |
| **Vaskulære sygdomme** | |
| Almindelig: | Arteriel hypertension G1-4: 2,5 %; G3-4: 0,3 %.  Arteriel hypotension G1-4: 2,2 %; G3-4: 0,6 %. |
|  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Almindelig: | Dyspnø G1-4: 2,8 %; G3-4: 0,3 %.  Hoste: G1-2: 2,8 %. |
| Ikke kendt: | Lungeemboli |
|  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Meget almindelig: | Kvalme G1-4: 74,7 %; G3-4: 7,3 %.  Opkastning G1-4: 54,7 %; G4: 6,3 %; understøttende behandling såsom 5HT3-antagonister (ondansetron) kan nedsætte forekomsten for kvalme og opkastning (se pkt. 4.4).  Diarré G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7 %.  Stomatitis G1-4:10,4 %; G3-4: 0,9 %.  Abdominalsmerter: G1-4: 14,2 %.  Forstoppelse G1-4: 19 %; G3-4: 0,9 %. Ordinering af laksativer kan være relevant hos patienter med tidligere forekomst af forstoppelse, og/eller som har modtaget samtidig behandling med opioidanalgetika (se pkt. 4.4).  Mavesygdomme: G1-4: 11,7 %. |
| Almindelig: | Oesophagitis G1-3: 3,8 %; G3: 0,3 %.  Dysfagi: G1-2: 2,3 %. |
| Ikke almindelig: | Paralytisk ileus G3-4: 0,9 % [ekstraordinært dødelig] behandling kan genoptages efter generhvervelse af normal tarmfunktion. |
| Ikke kendt: | Mave-tarm-blødning. |
|  |  |
| **Lever og galdeveje** | |
| Almindelig: | Leversygdomme: G1-2: 1,3 %. |
| Ikke kendt: | Transitorisk forhøjelse af levertal G1-2. |
|  |  |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Meget almindelig: | Alopeci, sædvanligvis mild G1-2: 29,4 % kan forekomme. |
| Almindelig: | Hudreaktioner G1-2: 5,7 %. |
|  |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| Almindelig: | Artralgi, heriblandt kæbesmerter.  Myalgi: G1-4: 7 %; G3-4: 0,3 %. |
|  |  |
| **Nyrer og urinveje** | |
| Almindelig: | Dysuri G1-2: 1,6 %.  Andre geniturinære symptomer G1-2: 1,9 %. |
|  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Meget almindelig: | Træthed/utilpashed G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5 %; feber G1-4: 13,0 %; G3-4: 12,1 %. |
| Almindelig: | Smerter, herunder smerter på tumorstedet G1-4: 3,8 %; G3-4: 0,6 %.  Kuldegysninger: G1-2: 3,8 %. |
|  |  |
| **Undersøgelser** | |
| Meget almindelig: | Vægttab G1-4: 25 %; G3-4: 0,3 %. |
| Almindelig: | Vægtstigning G1-2: 1,3 %. |
|  |  |

Med vinorelbins intravenøse formulering er der desuden rapporteret om følgende bivirkninger: Systemiske allergiske reaktioner, svær paræstesi, svaghed i nedre ekstremiteter, hjerterytmeforstyrrelser, rødmen, perifer kuldefornemmelse, kollaps, angina pectoris, bronkospasmer, interstitiel pneumopati, pankreatit, palmar-plantar erytrodysæstesisyndrom, akut lungesvigt (ARDS).

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

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Overdosering kan medføre knoglemarvshypoplasi og er sommetider forbundet med infektion, feber, paralytisk ileus og leversygdomme.

Procedure ved akutte tilfælde

Der igangsættes generel understøttende behandling samt blodtransfusion, vækstfaktorer og bredspektret antibiotikabehandling efter lægens skøn. En nøje overvågning af leverfunktionen anbefales.

Antidot

Der findes ingen kendt antidot mod vinorelbin.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, vincaalkaloider og analoger, ATC-kode: L01CA04.

Virkningsmekanisme

Vinorelbin er et antineoplastisk cytostatikum af vincaalkaloid-familien, men til forskel fra alle andre vincaalkaloider har vinorelbin undergået en strukturel ændring af catharantusdelen. På det molekylære plan indvirker det på cellens mikrotubulære system. Det hæmmer polymeriseringen af tubuli og binder sig fortrinsvis til miotiske mikrotubuli, hvor det kun påvirker aksonale mikrotubuli i høje koncentrationer. Vinorelbins spiraliserende virkning af tubuli er mindre end med vinkristin.

Vinorelbin blokerer mitose ved G2-M, hvorved det fremkalder celledød i mellemfasen eller ved den efterfølgende mitose.

Pædiatrisk population

Vinorelbins sikkerhed og virkning hos børn er ikke fastlagt. Kliniske data fra to fase II-forsøg, der anvendte intravenøs vinorelbin til 33 og 46 børn med recidiverende massive tumorer, herunder rhabdomyosarkom, andre sarkomer i blødt væv, Ewings sarkom, liposarkom, synovialsarkom, fibrosarkom, cancer i centralnervesystemet, osteosarkom, neuroblastom ved doser på 30-33,75 mg/m2 D1 og D8 hver 3. uge eller én gang om ugen i 6 uger hver 8. uge viste ingen betydningsfuld klinisk aktivitet. Toksicitetsprofilen svarede til den, der er rapporteret hos voksne patienter (se pkt. 4.2).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Vinorelbins farmakokinetiske egenskaber er blevet evalueret i blod.

Absorption

Efter peroral administration absorberes vinorelbin hurtigt, og Tmax nås efter 1,5-3 timer med maksimal blodkoncentration (Cmax) på ca. 130 ng/ml efter administration af 80 mg/m².

Absolut biotilgængelighed er ca. 40 %, og samtidig indtagelse af føde ændrer ikke eksponering for vinorelbin.

Perorale doser vinorelbin på 60 og 80 mg/m2 medfører blodeksponering, der er sammenlignelig med niveauet efter intravenøs administration af henholdsvis 25 og 30 mg/m2 vinorelbin.

Vinorelbins blodeksponering stiger proportionalt med doser op til 100 mg/m2. Den interindividuelle variation efter eksponering er sammenlignelig for intravenøs og oral administration.

Fordeling

Fordelingsvolumen ved *steady state* er stort, i gennemsnit 21,21/kg (interval: 7,5-39,71/kg), hvilket tyder på udbredt fordeling i vævene.

Vinorelbin bindes med lav affinitet til plasmaproteiner (13,5 %) og med høj affinitet til blodceller og især trombocytter (78 %).

Der er en signifikant optagelse af vinorelbin i lungerne, som vurderet ved kirurgiske lungebiopsier, der viste op til 300 gange højere koncentrationer i forhold til i serum. Der er ikke fundet vinorelbin i centralnervesystemet.

Biotransformation

Alle vinorelbins metabolitter dannes af CYP3A4-isoformen af cytochrom P450, undtagen 4-O-deacetylvinorelbin, der sandsynligvis dannes af carboxylesteraser. 4-O-deacetylvinorelbin er den eneste aktive metabolit og den vigtigste, der observeres i blodet.

Der er ikke observeret sulfat- eller glucuronidkonjugater.

Elimination

Vinorelbins gennemsnitlige terminale halveringstid er ca. 40 timer. Blodclearance er høj, den nærmer sig blodgennemstrømningen i leveren og er 0,72 l/time/kg (spændvidde: 0,32-1,26 l/time/kg).

Den renale eliminationen er lav (<5 % af den administrerede dosis) og består hovedsageligt af moderforbindelsen. Eliminationsvejen er hovedsageligt gennem galden for både uændret vinorelbin, som er den primære genvundne forbindelse, og dets metabolitter.

Særlige patientgrupper

*Nedsat lever- og nyrefunktion*

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

Farmakokinetikken ved peroralt administreret vinorelbin blev ikke ændret efter administration af 60 mg/m² hos 7 patienter med mild leversygdom (bilirubin <1,5 × ULN og ALAT og/eller ASAT fra 1,5 til 2,5 × ULN) og på 50 mg/m² hos 6 patienter med moderat nedsat leverfunktion (bilirubin fra 1,5 til 3 × ULN, uanset niveauet for ALAT og ASAT).

Vinorelbins sikkerhed og farmakokinetik blev ikke ændret hos disse patienter ved de testede doseringer.

Der findes ingen data for patienter med svær leversygdom, og derfor frarådes brug af vinorelbin til disse patienter (se pkt. 4.2, 4.4).

Ældre

Forsøg med oral vinorelbin til ældre patienter (≥70 år) med ikke-småcellet lungekræft viste, at alderen ikke har nogen indflydelse på vinorelbins farmakokinetik. Men da ældre patienter er skrøbelige, skal der udvises forsigtighed, når dosen af vinorelbin bløde kapsler forhøjes (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der er påvist en tydelig sammenhæng mellem eksponeringen i blod og depletering af leukocytter eller granulocytter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Mutagent og onkogent potentiale

Vinorelbin inducerer kromosomale skader, men er ikke mutagen i Ames' test.

Vinorelbins spiralisering ved mitose kan medføre ukorrekt distribution af kromosomerne. I dyreforsøg forårsagede vinorelbin aneuploidi og polyploidi efter i.v.-dosis. Det må derfor antages, at vinorelbin kan have en mutagen effekt (anuploidi og polyploidi) på mennesker.

Resultaterne fra carcinogenicitetsforsøg, hvor vinorelbin blev givet intravenøst en gang hver anden uge for at undgå toksicitet, var negative.

Reproduktionstoksicitet

Dyrereproduktionsforsøg viste, at vinorelbin havde embryo-føtal letal toksicitet, der medførte teratogenese. Der blev ikke observeret nogen effekt hos rotter, der fik 0,26 mg/kg hver 3. dag. Efter præ-/postnatal administration hos rotter i intravenøse doser på 1,0 mg/kg hver 3. dag blev der set nedsat vægtstigning hos afkommet op til 7. leveuge.

Farmakologisk sikkerhed

Der blev ikke observeret hæmodynamisk effekt hos hunde, der fik vinorelbin i maksimal tolereret dosis, 0,75 mg/kg, men kun visse mindre, ikke-signifikante forstyrrelser af repolariseringen ligesom for andre afprøvede vincaalkaloider.

Der blev ikke observeret indvirkning på det kardiovaskulære system hos primater, der fik gentagne doser vinorelbin 2 mg/kg igennem 39 uger.

Akut toksicitet hos dyr

Symptomer på overdosering hos forsøgsdyr bestod af hårtab, anormal adfærd (udmattelse, sløvhed), lungelæsioner, vægttab og forskellige grader af knoglemarvshypoplasi.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Opløsningen i kapslen

Macrogol

Glycerol

Ethanol, vandfri

Vand, renset

Kapselskal

Gelatine

Glycerol

Sorbitol, flydende, delvist dehydreret (E420)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172) [kun 20 mg og 80 mg]

Jernoxid, rød (E172) [kun 30 mg]

Blæk

Shellak (E904)

Jernoxid, sort (E172)

Ammoniumhydroxid (E527)

Propylenglycol (E1520)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

21 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVdC**//**Alu-blister

Pakningsstørrelser: 1, 2, 3 og 4 bløde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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)**

20 mg: 66026

30 mg: 66027

80 mg: 66028

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. august 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

25. marts 2025