

17. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Vinorelbine "Orifarm", bløde kapsler**

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

31051

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vinorelbine "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Vinorelbine "Orifarm" indeholder vinorelbintartrat svarende til vinorelbin 20 mg, 30 mg eller 80 mg.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Vinorelbine "Orifarm" 20 mg indeholder 38 mg sorbitol.

Vinorelbine "Orifarm" 30 mg indeholder 60 mg sorbitol.

Vinorelbine "Orifarm" 80 mg indeholder 100 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler

20 mg: Oval, lysebrun, blød kapsel. Kapslen er ca. 11×7 mm.

30 mg: Aflang, pink, blød kapsel. Kapslen er ca. 18×6 mm.

80 mg: Aflang, lysegul, blød kapsel. Kapslen er ca. 21×8 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ikke-småcellet lungecancer hos voksne patienter.

Fremskreden cancer mammae hos voksne patienter, som ikke kan modtage anden behandling.

**4.2 Dosering og administration**

**Voksne patienter**

Anbefalet dosering ved monoterapi

*Første tre doser*

60 mg/m2 legemsoverflade 1 gang om ugen.

*Efterfølgende doser*

Efter tredje indgift anbefales det at øge doseringen af vinorelbin bløde kapsler til 80 mg/m2 1 gang om ugen, undtagen til patienter, hvor neutrofiltallet en gang er faldet til <500/mm3 eller flere gange har ligget i intervallet 500-1000/mm3 under de 3 første doseringer med 60 mg/m2.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Neutrofiltal under de 3 første doseringer med 60 mg/m2/uge | Neutrofiler >1000 | Neutrofiler  500 og <1000 (1 episode) | Neutrofiler  500 og <1000 (2 episoder) | Neutrofiler <500 |
| Anbefalet dosis fra og med 4. indgift | 80 | 80 | 60 | 60 |

*Dosisændring*

For hver planlagt indgift af 80 mg/m2 gælder, at hvis neutrofiltallet er under 500/mm3 eller flere gange har ligget i intervallet 500-1000/mm3, skal indgift afvente normalisering og dosis nedsættes fra 80 til 60 mg/m2 om ugen de følgende 3 gange.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Neutrofiltal efter 4. indgift af 80 mg/m2/uge | Neutrofiler >1000 | Neutrofiler  ≥500 og <1000 (1 episode) | Neutrofiler  ≥500 og <1000 (2 episoder) | Neutrofiler <500 | |
| Anbefalet dosis fra og med næste indgift | 80 | | 60 | |

Det er muligt at reeskalere dosis fra 60 til 80 mg/m2 om ugen, hvis neutrofiltallet ikke faldt til under 500/mm3 eller flere gange lå mellem 500 og 1000/mm3 under 3 doseringer med 60 mg/m2 i henhold til de ovenfor fastlagte regler for de første tre doseringer.

Kliniske forsøg har påvist, at en oral 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 intravenøs og oral indgift af hensyn til patientens velbefindende.

Ved kombinationsbehandling tilpasses dosis og tidspunkt det overordnede behandlingsregimen.

Selv til patienter med en legemsoverflade 2 m2 bør den samlede dosis aldrig overstige 120 mg/uge ved 60 mg/m2 og 160 mg/uge ved 80 mg/m2.

**Ældre**

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

**Pædiatrisk population**

Sikkerhed og virkning er endnu ikke fastlagt hos børn og indgift frarådes derfor (se pkt. 5.1).

**Leverinsufficiens**

Vinorelbin kan indgives ved standarddosen på 60 mg/m2/uge til patienter med mild leversygdom (bilirubin < 1,5 x ULN og ALT og/eller AST mellem 1,5 og 2,5 x ULN). Til patienter med moderat leversygdom (bilirubin mellem 1,5 og 3 x ULN, uafhængigt af ALT og AST-niveauer) skal vinorelbin administreres ved en dosis på 50 mg/m2/uge. Indgivelse af vinorelbin til patienter med svær leversygdom **frarådes, fordi der er utilstrækkelige data fra denne population til at fastlægge farmakokinetikken, virkningen og sikkerheden (se pkt. 4.4, 5.2).**

**Nyreinsufficiens**

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

**Administration**

Vinorelbine "Orifarm" må udelukkende indgives oralt.

Vinorelbine "Orifarm" synkes med vand uden at opløse, tygge eller suge på kapslen. Det anbefales at indtage kapslen sammen med lidt mad.

For vejledning i brug/håndtering henvises til pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof 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 <1500/mm3 eller alvorlig 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 bør kun udskrives af en læge med særligt kendskab til antineoplastisk behandling og som har udstyr til monitorering af cytostatika.

Hvis patienten ved en fejltagelse tygger eller sutter på kapslen, skal munden skylles med vand eller bedst med fysiologisk saltvand.

Hvis kapslen er utæt eller beskadiget, vil væskeindholdet give anledning til irritation og medføre skader ved kontakt med hud, slimhinder eller øjne. Beskadigede kapsler må ikke indtages, men skal returneres til apoteket eller lægen med henblik på korrekt destruktion. Ved kontakt med kapselindholdet skylles straks grundigt med vand eller bedst med fysiologisk saltvand.

Hvis patienten kaster op inden for få timer efter ind­tagelse af lægemidlet, må den pågældende dosis ikke erstattes. Understøttende behandling (f.eks. med metoclopramid eller 5HT3-antagonister f.eks. ondansetron, granisetron) kan nedsætte risikoen for opkastning (se pkt. 4.5).

Vinorelbin bløde kapsler er forbundet med en højere forekomst af kvalme/opkastning end den intravenøse formulering. Primær profylakse med antiemetika anbefales.

Nøje hæmatologisk monitorering skal finde sted under behandlingen (bestemmelse af hæmoglobinniveau og leukocyttal, neutrofiltal og trombocytantal på dagen for hver ny indgift).

Doseringen bør fastsættes på baggrund af hæmatologisk status

* Hvis neutrofiltallet er under 1500/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. indgift henvises til pkt. 4.2.
* Vedrørende indgift af doser på 80 mg/m2, skal indgift ikke blot udskydes, men doseringen også nedsættes til 60 mg/m2 om ugen, hvis neutrofiltallet er <500/mm3 eller flere gange ligger i intervallet 500-1000/mm3. Det er muligt at reeskalere 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 komplikationer i form af svær neutropeni, herunder patienterne med en dårlig performance status. Det anbefales derfor at lade startdosis være 60 mg/m2 og eskalere 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

Der skal træffes særlige forholdsregler ved ordination til patienter med iskæmisk hjertesygdom (se pkt. 4.8) eller en dårlig performance status i anamnesen.

Vinorelbin bør ikke gives samtidig med strålebehandling, der omfatter leveren.

Dette produkt er specifikt kontraindiceret i forbindelse med gul feber-vaccine, og anvendelse sammen med andre svækkede levende vacciner frarådes. Der skal udvises forsigtighed, når vinorelbin kombineres med stærke hæmmere eller inducere af CYP3A4 (se pkt. 4.5), og kombination med phenytoin (gælder alle cytotoksiske midler) og med itraconazol (gælder alle vincaalkaloider) frarådes.

Oralt vinorelbin er blevet undersøgt hos patienter med leversygdom ved følgende doseringer:

* 60 mg/m2 hos patienter med mild leversygdom (bilirubin < 1,5 x ULN og ALT og/eller AST fra 1,5 til 2,5 x ULN).
* 50 mg/m2 hos patienter med moderat leversygdom (bilirubin mellem 1,5 og 3 x ULN, uafhængigt af ALT- og AST-niveauerne).

Sikkerheden og farmakokinetikken ved vinorelbin blev ikke ændret hos disse patienter ved de testede doseringer. Oralt vinorelbin er ikke blevet undersøgt hos patienter med svær leversygdom, og derfor frarådes anvendelse hos disse patienter (se pkt. 4.2, 5.2).

Da der kun forekommer ringe grad af udskillelse gennem nyrerne, er der ingen farmakokinetisk baggrund for at nedsætte doseringen af vinorelbin til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.1, 5.2).

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

**Interaktioner, der er gælder for alle cytotoksika**

Orale antikoagulantia

På grund af den forhøjede tromboserisiko i forbindelse med tumorsygdom anvendes hyppigt behandling med antikoagulantia. Den høje intraindividuelle variabilitet af koagulation under sygdom og muligheden for interaktion mellem orale antikoagulantia og anticancer-kemoterapi kræver en øget hyppighed af INR-overvågning, hvis det besluttes at behandle patienten med orale antikoagulantia.

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler er kontraindiceret

Gul feber-vaccine er kontraindiceret på grund af risiko for fatal generaliseret vaccinesygdom.

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler frarådes

*Levende svækkede vacciner*

Der er risiko for generaliseret vaccinesygdom, muligvis fatal. Denne risiko er forhøjet hos patienter med allerede eksisterende immunsvækkelse som følge af en tilgrundliggende sygdom. Det anbefales at anvende en inaktiv vaccine, hvis en sådan findes (poliomyelitis).

*Phenytoin*

Risiko for forværring af krampeanfald pga. nedsat gastrointestinal absorption af phenytoin eller effekttab af vinorelbin pga. øget levermetabolisme forårsaget af phenytoin (førende til faldende koncentrationer af vinorelbin i blodet).

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler bør tages i betragtning

*Ciclosporin, tacrolimus*

På grund af kraftig immunsvækkelse med risiko for lymfoproliferation.

**Interaktioner, der er specifikke for vincaalkaloider**

Samtidig anvendelse af følgende lægemiddel frarådes

*Itraconazol*

Der er risiko for neurotoksicitet af vinorelbin på grund af den reducerede levermetabolisme forårsaget af itraconazol.

Samtidig anvendelse af følgende lægemiddel bør overvejes

*Mitomycin C*

Risiko for bronkospasmer og dyspnø er øget, i sjældne tilfælde observeredes interstitiel pneumonitis.

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

**Interaktioner, der er specifikke for vinorelbin**

Ved kombination af vinorelbin og andre lægemidler med kendt knoglemarvstoksicitet, vil der ofte opstå forværring af bivirkninger i form af myelosuppression.

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

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

Da CYP 3A4 hovedsagelig er involveret i metabolismen af vinorelbin, kan en kombination med stærke hæmmere af dette isoenzym (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, HIV-proteasehæmmere, clarithromycin, telithromycin) øge koncentrationen af vinorelbin i blodet, og kombinationen med stærke inducere af dette isoenzym (f.eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin, barbiturater, prikbladet perikum (*hypericum perforatum*)) kan sænke koncentrationen af vinorelbin i blodet.

Antiemetiske lægemidler som 5HT3-antagonister (f.eks. 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 studie var den anbefalede dosis af intravenøs vinorelbin i en 3-ugers plan 22,5 mg/m2 på dag 1 og dag 8, når det blev kombineret med daglig lapatinib 1.000 mg. Denne kombinationstype skal administreres med forsigtighed.

Mad ændrer ikke farmakokinetikken af vinorelbin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

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

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

Amning

Det er ukendt, om vinorelbin udskilles i modermælk. Vinorelbin er kontraindiceret i ammeperioden og behandlingen skal enten seponeres eller amningen ophøre.

Fertilitet

Både mænd og kvinder som er seksuelt aktive skal anvende sikker antikonception under behandlingen og minimum 3 måneder efter behandlingen. Mænd bør søge råd om opbevaring af sæd før behandling, 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. På grund 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 cancer mammae), som fik det anbefalede behandlingsregimen med vinorelbin bløde kapsler (først 3 doseringer med 60 mg/m2/uge efterfulgt af 80 mg/m2/uge).

Rapporterede bivirkninger er opstillet herunder efter systemorganklasse og hyppighed. Yderligere bivirkninger ud fra post-marketing erfaring er tilføjet i henhold til klassifikationen i MedDRA med frekvensen "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 almindeligt.

Post-marketing erfaring

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

De mest almindelige rapporterede bivirkninger post-marketing tilhørte følgende systemorganklasser: "Blod og lymfesystem", "Mave-tarm-kanalen" samt "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 forskellige steder uden neutropeni G1-4: 12,7 %; G3-4: 4,4 %.  **Almindelig**  Bakterie-, virus- eller svampeinfektioner, der skyldes knoglemarvsdepression og/eller svækkelse af immunsystemet (neutropeniske infektioner) som normalt er reversible med passende behandling.  Neutropenisk infektion G3-4: 3,5 %.  **Ikke kendt**  Neutropenisk sepsis.  Kompliceret sepsis, der i nogle tilfælde er fatal. |
| **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 %. |
| **Metabolisme og ernæring** | **Ikke kendt**  Svær hyponatriæmi. |
| **Psykiske forstyrrelser** | **Almindelig**  Søvnløshed G1-2: 2,8 %. |
| **Nervesystemet** | **Meget almindelig**  Neurosensoriske sygdomme G1-2: 11,1 % som regel begrænset til senereflekser og 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**  Hypertension G1-4: 2,5 %; G3-4: 0,3 %.  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 %; G 3-4: 6,3 %; understøttende behandling (såsom orale setroner) kan reducere forekomsten af kvalme og opkastning.  Diaré G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7 %.  Anoreksi G 1-4: 38,6 %; G 3-4: 4,1 %.  Stomatitis G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9 %.  Mavesmerter 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 morfin eller morfin-mimetika.  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 % (undtagelsesvist fatal) behandling kan genoptages efter tilbagevenden til normal tarmfunktion.  **Ikke kendt**  Gastrointestinal blødning. |
| **Lever og galdeveje** | **Almindelig**  Leversygdomme: G1-2: 1,3 %. |
| **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 herunder kæbesmerter.  Myalgi G 1-4: 7 %; G3-4: 0,3 %. |
| **Nyrer og urinveje** | **Almindelig**  Vandladningsbesvær G1-2: 1,6 %.  Andre urogenitale sygdomme G1-2: 1,9 %. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** | **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 %. |

**Bivirkninger ved vinorelbin, koncentrat til infusion**

Visse bivirkninger blev observeret med vinorelbin, koncentrat til infusion under præ- og post-marketing erfaring, som ikke blev rapporteret med vinorelbin bløde kapsler: Med henblik på at give komplet information og fremme sikkerheden ved anvendelse af vinorelbin bløde kapsler præsenteres disse bivirkninger herunder:

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | **Ikke almindelig**  Septikæmi (meget sjældent fatalt). |
| **Immunsystemet** | **Ikke kendt**  Systemiske allergiske reaktioner som anafylakse, anafylaktisk shock eller anafylaktoidlignende reaktioner. |
| **Det endokrine system** | **Ikke kendt**  Utilstrækkelig sekretion af antidiuretisk hormon (SIADH). |
| **Hjerte** | **Sjælden**  Iskæmisk hjertesygdom som angina pectoris, kortvarige elektrokardiogram-ændringer, myokardieinfarkt, i nogle tilfælde fatalt. |
| **Vaskulære sygdomme** | **Ikke almindelig**  Rødmen og perifer kuldefornemmelse.  **Sjælden**  Svær hypotension, kollaps. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | **Ikke almindelig**  Bronkospasme kan forekomme som med andre vincaalkaloider.  **Sjælden**  Interstitiel pneumopati, især rapporteret hos patienter, der er blevet behandlet med vinorelbin i kombination med mitomycin. |
| **Mave-tarm-kanalen** | **Sjælden**  Pancreatitis. |
| **Hud og subkutane væv** | **Ikke kendt** Hyperpigmentering af huden (serpentine supravenous hyperpigmentation). |

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.

Behandling

Der indledes generelt understøttende behandling samt blodtransfusion og bredsprektret antibiotikabehandling efter lægens skøn. Der findes ingen kendt modgift. En nøje overvågning af leverfunktionen anbefales.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Vinorelbin er et antineoplastisk cytostatikum af familien vincaalkaloider, men til forskel fra alle andre vincaalkaloider har vinorelbin undergået en strukturel ændring af catharanthus-delen. På det molekylære plan indvirker det på cellens mikrotubulære system. Det hæmmer polymeriseringen af tubuli og binder fortrinsvist til miotiske mikrotubuli, og påvirker kun aksonale mikrotubuli ved høje koncentrationer. Induktion af spiralisering af tubulin er mindre end for vinkristin. Vinorelbin blokerer mitose ved G2-M, hvorved det fremkalder celledød i interfasen eller ved den efterfølgende mitose.

Sikkerheden og effekten af vinorelbin hos børn er ikke fastlagt. Kliniske data fra to enkeltgruppe fase II-forsøg, med 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 blev rapporteret hos voksne patienter (se pkt. 4.2).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Vinorelbins farmakokinetiske egenskaber er blevet evalueret i blod.

Absorption

Efter oral indgift absorberes vinorelbin hurtigt, og Tmax nås efter 1,5-3 timer med maksimal blodkoncentration (Cmax) på ca. 130 ng/ml efter indgift af 80 mg/m2. Absolut biotilgængelighed er 40 %, og samtidig indtagelse af føde påvirker ikke eksponering for vinorelbin. Orale doser vinorelbin på 60 og 80 mg/m2 medfører blodeksponering, der er sammenlignelig med niveauet efter intravenøs indgift af henholdsvis 25 og 30 mg/m2. Blodeksponering for vinorelbin stiger proportionelt med doser op til 100 mg/m2. Den interindividuelle variation efter eksponering er sammenlignelig for intravenøs og oral indgift.

Fordeling

Fordelingsvolumen ved steady state er stor; i gennemsnit 21,2 l/kg (interval 7,5-39,7 l/kg), hvilket tyder på udbredt fordeling i væv.

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

Vinorelbin optages signifikant 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 det centrale nervesystem.

Biotransformation

Vinorelbin metaboliseres fortrinsvis via cytokrom P450 isoform CYP 3A4. Alle metabolitter er identificeret og ingen er aktive bortset fra 4-O-deacetyl vinorelbin, som er den vigtigste metabolit i blodet. Der er ikke observeret Glucuro- eller sulfokonjugater.

Elimination

Den gennemsnitlige terminale halveringstid for vinorelbin er 40 timer. Blod clearance er høj, den nærmer sig blodgennemstrømningen i leveren og 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 hovedsageligt af moderforbindelsen. Eliminationsvejen er hovedsagelig gennem galden for både metabolitter og uændret vinorelbin, som er den primære udskilte forbindelse.

**Særlige patientgrupper**

Nedsat lever- og nyrefunktion

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.

Farmakokinetikken ved oralt administreret vinorelbin blev ikke ændret efter indgift af 60 mg/m2 hos patienter med mild leversygdom (bilirubin < 1,5 x ULN og ALT og/eller AST fra 1,5 til 2,5 x ULN) og på 50 mg/m2 til patienter med moderat nedsat leverfunktion (bilirubin fra 1,5 til 3 x ULN uanset niveauet for ALT og AST). Der findes ingen data for patienter med svær leversygdom og derfor anbefales brug af vinorelbin ikke til disse patienter (se pkt. 4.2, 4.4).

Ældre patienter

Forsøg med oral vinorelbin til ældre patienter (≥ 70 år) med NSCLC viste, at alderen ikke har nogen indflydelse på vinorelbins farmakokinetik, men da ældre patienter er kan være svage, skal der udvises forsigtighed, når dosen af vinorelbin bløde kapsler forhøjes (se pkt. 4.2).

**Farmakokinetik-farmakodynamik-forholdet**

Der er blevet påvist er en tydelig sammenhæng mellem eksponeringen i blod og reduktionen af antal leukocytter og granulocytter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Mutagen og karcinogen potentiale

Vinorelbin inducerer kromosomale ændringer, men er ikke mutagen i Ames' test. Vinorelbins påvirkning af det mitotiske spindel kan medføre forkert fordeling af kromosomerne. I dyreforsøg blev vinorelbin indgivet intravenøst og inducerede aneuploidi og polyploidi. Det må derfor antages, at vinorelbin kan have en mutagen effekt (tegn på aneuploidi) hos mennesker.

Resultaterne fra karcinogenicitetsforsøg, hvor vinorelbin blev givet intravenøst en gang hver anden uge for at undgå lægemidlets toksiske virkninger, var negative.

Reproduktionstoksicitet

I dyrereproduktionsforsøg udviste vinorelbin embryo-føtal toksicitet og teratogenecitet. Det niveau, hvor der ikke blev observeret effekt hos rotter, var 0,26 mg/kg hver 3. dag. Efter peri-/postnatal indgift hos rotter i intravenøse doser på 1,0 mg/kg hver 3. dag, blev der fundet nedsat vægtstigning hos ungerne 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 som for andre afprøvede vincaalkoloider kunne mindre ikke signifikante forstyrrelser af repolariseringen vises.

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

**Akut toxicitet 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**

Kapselindhold

Macrogol 400

Polysorbat 80

Vand, renset

Kapselskal

*20 mg og 80 mg*

Gelatine

Sorbitol, flydende, delvist dehydreret

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Vand, renset

Triglycerider, middelkædelængde

*30 mg*

Gelatine

Sorbitol, flydende, delvist dehydreret

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Vand, renset

Triglycerider, middelkædelængde

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC-Al blister med børnesikret sikkerhedslag af papir.

Pakningsstørrelser: 1 blød kapsel.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Af sikkerhedsgrunde skal alle ikke anvendte kapsler returneres til hospitalet eller apoteket med henblik på bortskaffelse i overensstemmelse med lokale retningslinjer for cytostatika.

**Forsigtighedsregler vedrørende brugen, se pkt. 4.4.**

Blisterpakningen åbnes som følger

1. Blisterpakningen klippes op med en saks langs den stiplede linje.

2. Den bløde plastfolie trækkes af.

3. Kapslen trykkes ud gennem alufolien.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

20 mg: 60651

30 mg: 60652

80 mg: 60653

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. maj 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. januar 2024