

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Vinorelbín Actavis 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

### 2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 10 mg vínorelbín samsvarandi 13,85 mg af vínorelbíntartrati.

Hvert 1 ml hettuglas inniheldur 10 mg vínorelbín (sem tartrat).

Hvert 5 ml hettuglas inniheldur 50 mg vínorelbín (sem tartrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær, litlaus eða ögn gulleit lausn með sýrustig pH 3,3 til 3,8 og osmósupéttni u.þ.b. 330 mOsm/l.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Vínorelbín er ætlað til meðferðar á:

- Lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð (3. eða 4. stigs).
- Sem eina lyf handa sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum (4. stigs), þegar meðferð með krabbameinslyfjum sem innihalda antracyclín eða taxön hefur ekki virkað eða á ekki við.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

*Eingöngu til notkunar með innrennsli í bláæð eftir viðeigandi þynningu..*

Ekki má gefa lyfið í mænuvökva og getur verið lífshættulegt.

Um leiðbeiningar varðandi þynningu lyfsins fyrir gjöf og aðra meðhöndlun, sjá kafla 6.6.

Vinorelbín Actavis ætti að gefa í samráði við lækni með mikla reynslu af meðferð með frumuhemjandi lyfjum

#### **Lyfjagjöf hjá fullorðnum**

Vinorelbín Actavis má gefa hægt með stakri inndælingu (á 6-10 mínútum) eftir þynningu með 20-50 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn eða með stuttu innrennsli (á 20-30 mínútum) eftir þynningu með 125 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn.

Eftir lyfjagjöf á alltaf að gefa a.m.k. 250 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að skola æðina.

*Lungnakrabbamein sem er ekki af smáfrumugerð*

Þegar lyfið er gefið sem eina lyfið er venjulegur skammtur 25-30 mg/m<sup>2</sup>, gefinn einu sinni í viku.

Í samsettri lyfjameðferð er farið eftir meðferðaráætluninni.

Nota má venjulega skammta (25-30 mg/m<sup>2</sup>), en dregið úr tíðni lyfjagjafa t.d. 1. og 5. dag þriðju hverja viku eða 1. og 8. dag þriðju hverja viku samkvæmt meðferðaráætluninni.

*Langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum*

Venjulegur skammtur er 25-30 mg/m<sup>2</sup>, gefinn einu sinni í viku.

Hámarksskammtur sem þolist fyrir hverja gjöf: 35,4 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs.

### **Lyfjagjöf hjá öldruðum**

Klínísk reynsla hefur ekki sýnt fram á marktækan mun hjá öldruðum hvað varðar svörunartíðni, þó ekki sé hægt að útiloka aukið næmi hjá einhverjum þessara sjúklinga.

Aldur breytir ekki lyfjahvörfum vínorelbíns.

### **Lyfjagjöf hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi**

Lyfjahvörf vínorelbíns eru ekki breytt hjá sjúklingum með miðlungi mikla til alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Samt sem áður skal til öryggis nota lækkaðan 20 mg/m<sup>2</sup> skammt og fylgjast náið með blóðhag hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

### **Lyfjagjöf hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi**

Vegna lítils útskilnaðar um nýru, er engin lyfjahvarfafafræðileg ástæða til að lækka skammta vínorelbíns hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

### **Lyfjagjöf hjá börnum**

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum og er því ekki mælt með notkun.

Mælt er með því að sýna aðgát og fylgjast náið með blóðhag hjá sjúklingum með mikið skerta lifrarstarfsemi. Verið getur að þurfi að minnka skammta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

## **4.3 Frábendingar**

- Ekki má gefa lyfið í mænuvökva
- Ofnæmi fyrir vínorelbíni eða öðrum vinca-alkalóíðum eða einhverju hjálparefnanna.
- Fjöldi daufkyrninga <1.500/mm<sup>3</sup>/ eða alvarleg sýking eða nýafstaðin sýking (innan 2 vikna).
- Fjöldi blóðflagna undir 100.000/mm<sup>3</sup>
- Meðganga
- Hætta ætti brjóstagjöf á meðan meðferð með vínorelbíni stendur yfir (sjá kafla 4.6).
- Alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi sem ekki tengist æxlisferlinu
- Konur sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Ásamt bóluefni gegn gulusótt (sjá kafla 4.5).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Notist eingöngu í bláæð. Vínorelbin Actavis skal nota undir eftirliti læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfjameðferðar.

Fylgjast ætti náið með blóðhag á meðan á meðferð stendur (mæla magn hemóglóbíns og fjölda hvíttra blóðkorna, daufkyrninga og blóðflagna fyrir hvert nýtt innrennsli), þar sem hömlun á blóðfrumnamyndandi kerfið er helsta hættan við meðferð með vínorelbíni.

Helsta aukaverkunin sem veldur því að minnka þarf skammta er daufkyrningafæð sem ekki veldur uppsöfnun en hún nær lágmarki milli 7. og 14. dags eftir gjöf og er afturkræf innan 5-7 daga.

Ef fjöldi daufkyrninga er undir  $1.500/\text{mm}^3$  og/eða fjöldi blóðflagna undir  $100.000/\text{mm}^3$ , ætti að fresta meðferðinni þar til bata hefur verið náð.

Ef sjúklingurinn sýnir einkenni sem benda til sýkingar, ætti að rannsaka það þegar í stað.

Ráðlagt er að sýna sérstaka aðgát hjá sjúklingum með sögu um hjartasjúkdóm með blóðþurrð (sjá kafla 4.8).

Ekki hefur verið skilgreint hvort skert geta lifrar til útskilnaðar á lyfjum skipti klínísku máli. Því hefur ekki verið hægt að gefa nákvæmar skammtaráðleggingar. Í rannsókn á lyfjahvörfum var þó stærsti skammturinn sem gefinn var sjúklingum með mikið skerta lifrarstarfsemi  $20 \text{ mg}/\text{m}^2$  (sjá kafla 5.2). Nauðsynlegt er að sýna aðgát og fylgjast náið með blóðhag hjá sjúklingum með mikið skerta lifrarstarfsemi. Verið getur að þurfi að minnka skammta (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Ekki ætti að gefa Vinorelbin Actavis samtímis geislameðferð ef meðferðarsvæðið nær til lifrarinnar.

Vinorelbin Actavis má ekki komast í snertingu við augu; hætta er á alvarlegri ertingu og jafnvel sáramyndun á hornhimnu ef lyfið sprautast í augað með þrýstingi. Ef þetta gerist á að skola augað með saltvatnslaun og hafa samband við augnlækni.

Þetta lyf má alls ekki nota samhliða bóluefni við gulusótt og ekki er mælt með notkun þess samhliða öðrum bóluefnum sem innihalda lifandi veiklaðar veirur.

Öflugir CYP3A4-hemlar eða -örvar geta haft áhrif á þéttni vínorelbíns og þess vegna þarf að sýna aðgát (sjá kafla 4.5, milliverkanir sem eiga sérstaklega við vínorelbín), og samhliða gjöf þess með fenýtoíni (eins og við á um öll frumudrepanði lyf) og með ítrakónazóli (eins og við á um alla vinca-alkalóíða) er ekki ráðlögð.

Frekari upplýsingar um meðgöngu, brjóstgjöf og frjósemi er að finna í kafla 4.6.

Til að draga úr hættu á berkjukrömpum – sérstaklega í samsettri meðferð með mítómýcini C – má íhuga viðeigandi fyrirbyggjandi meðferð. Upplýsa ætti göngudeildarsjúklinga um að láta þurfi lækni vita ef andþrengli koma fram.

Vegna hins litla útskilnaðar sem verður um nýru, þá er engin ástæða til þess, miðað við lyfjahvörf, að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sjá kafla 4.2.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

##### ***Milliverkanir sameiginlegar öllum frumudrepanði lyfjum***

Vegna aukinnar hættu á segamyndun hjá sjúklingum með æxlissjúkdóma er algengt að nota segavarnarmeðferð. Ef meðhöndla á sjúklinginn með segavarnarlyfjum til inntöku þarf að auka tíðni INR-mælinga (International Normalised Ratio) vegna mikils einstaklingsbundins breytileika blóðstorknunar þegar um sjúkdóma er að ræða og möguleika á milliverkunum milli segavarnarlyfja til inntöku og krabbameinslyfjameðferðar.

##### **Frábending fyrir samhliða notkun**

***Bóluefni við gulusótt; hætta á banvænum almennum ónæmingarsjúkdómi (sjá kafla 4.3).***

##### **Ekki mælt með samhliða notkun**

***Lifandi veiklað bóluefni (fyrir bóluefni við gulusótt, sjá "Frábending fyrir samhliða notkun"); hætta á almennum ónæmingarsjúkdómi, mögulega banvænum. Hættan er aukin hjá einstaklingum sem þegar eru með ónæmisbælingu vegna undirliggjandi sjúkdóms. Mælt er með að notað sé dautt bóluefni þegar það er til (mænusótt) (sjá kafla 4.4).***

*Fenýtóin*; vegna minna frásogs fenýtóins frá meltingarvegi af völdum frumudrepandi lyfs er hættu á að krampar versni eða vegna aukinna umbrota í lifur af völdum fenýtóins er hættu á aukinni eiturverkun eða minni virkni frumudrepandi lyfsins.

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

*Ciklósporín, tacrólímus*; óhófleg ónæmisbæling með hættu á fjölgun eitilfrumna.

***Milliverkanir tengdar vinca-alkalóíðum***

Ekki mælt með samhliða notkun

*Ítrakónazól*; auknar taugaskemmdir af völdum vinca-alkalóíða vegna minni umbrota þeirra í lifur.

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

*Mítómýcín C*; aukin hættu á berkjukrampa og mæði, í sjaldgæfum tilfellum hefur komið fram millivefsbjúgbólga lungna.

Þar sem vinca-alkalóíðar eru þekkt hvarfefni P-glykópróteins og ekki eru fyrir hendi viðeigandi rannsóknarniðurstöður þarf að gæta varúðar þegar Vinorelbín Actavis er notað með sterkum stillum þessa himnuflutningspróteins.

***Milliverkanir tengdar vínorelbíni***

Líklegt er að notkun vínorelbíns ásamt öðrum lyfjum með þekktu eiturverkun á beinmerg auki beinmergsbælandi aukaverkanir.

CYP3A4 er helsta ensímið sem á þátt í umbrotum vínorelbíns og samhliða gjöf með lyfi sem örvar þetta ísóensím (svo sem fenýtóin, fenóbarbital, rifampicín, carbamazepín, Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)) eða hamlar því (svo sem ítracónazól, ketócónazól, HIV-próteasahemlar, erýtrómýcín, claritrómýcín, telitrómýcín, nefazódón) getur haft áhrif á þéttni vínorelbíns (sjá kafla 4.4).

Ekki komu fram neinar milliverkanir í samsetningunni vínorelbín-cisplatín (mjög algeng samsetning) hvað varðar lyfjafræðilegar breytur fyrir vínorelbín. Þó hefur verið tilkynnt um fleiri tilfelli kynningafæðar hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með vínorelbíni og cisplatíni heldur en þeim sem fengu vínorelbín eitt sér.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

*Konur á barneignaraldri*

Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð líkur.

*Getnaðarvarnir hjá körlum og konum*

Körlum í vínorelbínmeðferð er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði (lágmark 3 mánuði) eftir lok meðferðar. Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð líkur og ættu að láta lækinn vita ef þær verða þungaðar.

*Meðganga*

Vísendingar eru um að vínorelbín hafi alvarleg áhrif á fóstur þegar það er gefið meðan á meðgöngu stendur (sjá kafla 5.3). Frábending er fyrir notkun Vinorelbín Actavis á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Í því tilfalli að lyfið sé talið lífsnauðsynlegt fyrir þungaðan sjúkling ætti að veita læknisfræðilega ráðgjöf um hættuna á skaðlegum áhrifum á barnið fyrir meðferðina. Verði sjúklingur þungaður meðan á meðferð stendur ætti að bjóða erfðaráðgjöf.

### *Brjóstagjöf*

Ekki er vitað hvort vínorelbín skilst út í brjóstamjólk kvenna. Útskilnaður vínorelbíns í mjólk hefur ekki verið rannsakaður hjá dýrum. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstmylkinga þannig að hætta verður brjóstagjöf áður en meðferð með vínorelbíni er hafin (sjá kafla 4.3).

### *Frjósemi*

Körlum í meðferð með vínorelbíni er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði (lágmark 3 mánuði) eftir lok meðferðar. Fyrir meðferð ætti að leita ráðgjafar um varðveislu sæðis vegna möguleika á óafturkræfri ófrjósemi vegna meðferðar með vínorelbíni.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Samkvæmt lyfhrifaprófil hefur vínorelbín ekki áhrif á hæfni til að aka eða nota vélar. Hinsvegar er aðgát nauðsynleg fyrir sjúklinga í meðferð með vínorelbíni þegar ýmsar aukaverkanir lyfsins eru hafðar í huga.

## **4.8 Aukaverkanir**

Þær aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um oftast en stöku tilfellum eru taldar upp á eftir hverju líffærakerfi og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar (>1/10); algengar (>1/100 til <1/10); sjaldgæfar (>1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (>1/10.000 til <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Aukaverkunum sem komið hafa fram eftir markaðssetningu hefur verið bætt við skv. MedDRA flokkuninni undir *Tíðni ekki þekkt*.

Þær aukaverkanir sem oftast er greint frá eru beinmergsbæling með daufkyrningafæð, blóðleysi, taugakvillar, eituráhrif í meltingarvegi með ógleði, uppköst, munnbólga og harðlífi, skammvinn hækkun gilda úr mælingum á lifrarstarfsemi, hárlos og staðbundin bláæðabólga.

Ítarlegar upplýsingar um aukaverkanir: Aukaverkunum var lýst með WHO flokkun (stig 1=G1 ; stig 2=G2 ; stig 3=G3 ; stig 4=G4 ; stig 1-4=G1-4) ; stig 1-2=G1-2 ; stig 3-4=G3-4).

### ***Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra***

**Algengar:** Vægar til meðal alvarlegar bakteríu-, veiru- eða sveppasýkingar á mismunandi stöðum (öndunarfæri, þvægfæri, meltingarfæri) sem venjulega ganga til baka með viðeigandi meðferð.

**Sjaldgæfar:** Alvarleg blóðsýking með öðrum líffærabilunum, blóðeitrun.

**Koma örsjaldan fyrir:** Blóðeitrun með fylgikvillum sem getur verið banvæn.

**Tíðni ekki þekkt:** Blóðsýking vegna daufkyrningafæðar (neutropenic sepsis) sem getur hugsanlega verið banvæn.

### ***Blóð og eitlar***

**Mjög algengar:** Beinmergsbæling sem leiðir aðallega til daufkyrningafæðar (G3: 24.3%; G4: 27.8%) og gengur til baka innan 5-7 daga og safnast ekki upp yfir tíma, blóðleysi (G3-4: 7.4%).

**Algengar:** Blóðflagnafæð (G3-4: 2.5%) getur komið fyrir en er sjaldan alvarleg.

**Tíðni ekki þekkt:** Daufkyrningafæð með hita.

### ***Ónæmiskerfi***

**Tíðni ekki þekkt:** Altæk ofnæmisviðbrögð s.s. bráðaofnæmi, ofnæmislost eða ofnæmislík viðbrögð.

### **Innkirtlar**

*Tíðni ekki þekkt:* Óeðlileg seyting þvagstemma (SIADH).

### **Efnaskipti og næring**

*Mjög sjaldgæfar:* Alvarleg blóðnatríumlækkun.

*Tíðni ekki þekkt:* Lystarleysi.

### **Taugakerfi**

*Mjög algengar:* Taugakvillar (G3-4: 2.7%) þ.m.t. minnkuð sinaviðbrögð. Greint hefur verið frá máttleysi í neðri útlimum eftir langtímameðferð með krabbameinslyfjum.

*Sjaldgæfar:* Verulegur náladofi sem hefur áhrif á skynjun og hreyfingar er óalgengur og gengur yfirleitt til baka.

*Koma örsjaldan fyrir:* Guillain-Barré-heilkenni.

### **Hjarta**

*Mjög sjaldgæfar:* Hjartasjúkdómar með blóðþurrð (hjartakveisa og/eða skammvinnar breytingar á hjartarafriti, hjartadrep).

*Koma örsjaldan fyrir:* Hraðtaktur, hjartsláttarónot og hjartsláttarkvillar.

### **Æðar**

*Sjaldgæfar:* Lágþrýstingur, háþrýstingur, roðnun og útlimakuldi.

*Mjög sjaldgæfar:* Verulegur lágþrýstingur, lost.

### **Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti**

*Sjaldgæfar:* Mæði og berkjukrampar geta komið fyrir við meðferð með vínorelbíni eins og með öðrum vinca-alkalóíðum.

*Mjög sjaldgæfar:* Greint hefur verið frá millivefslungnakvilla hjá sjúklingum í meðferð með vínorelbíni og sérstaklega þeim sem einnig fá mítómýcín samhliða.

### **Meltingarfæri**

*Mjög algengar:* Munnbólga (G1-4: 15% með vínorelbín sem eina lyf), ógleði (G1-2: 30.4%) og uppköst (G3-4: 2.2%). Lyf gegn ógleði geta dregið úr þessum áhrifum. Harðlífi er megin einkennið (G3-4: 2.7%) en þróast sjaldan í garnalömunarstíflu með vínorelbín sem eina lyf og (G3-4: 4.1%) með samsetningu vínorelbíns og annarra krabbameinslyfja. Vélindabólga.

*Algengar:* Niðurgangur, venjulega vægur til miðlungs mikill.

*Mjög sjaldgæfar:* Garnalömunarstífla; meðferð má halda áfram þegar þarmahreyfingar eru orðnar eðlilegar aftur. Brisbólga.

### **Lifur og gall**

*Mjög algengar:* Greint hefur verið frá tímabundnum hækkunum á gildum lifrarprófa (G1-2) án klínískra einkenna (SGOT hjá 27.6% og SGPT hjá 29.3%).

### **Húð og undirhúð**

*Mjög algengar:* Hárlas, venjulega minniháttar (G3-4: 4.1% með vínorelbín sem eina krabbameinslyfið).

*Mjög sjaldgæfar:* Greint hefur verið frá almennum húðviðbrögðum í meðferð með vínorelbíni (sem útbrotum, kláða, ofsakláða).

*Tíðni ekki þekkt:* Roðapöt á höndum og fótum.

### **Stoðkerfi og stoðvefur**

*Algengar:* Vöðvaverkir, liðverkir þ.m.t. verkir í kjálka.

### **Nýru og þvafæri**

*Algengar:* Hækkuð kreatínínildi.

### **Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað**

*Mjög algengar:* Viðbrögð á stungustað geta verið roðapöt, sviði, upplitun á æðinni og staðbundin bláæðarbólga (G3-4: 3.7% með vínorelbín sem eina krabbameinslyfið).

*Algengar:* Máttleysi, þreyta, hiti, verkir á mismunandi stöðum s.s. brjóstverkir og verkir á æxlisstað hafa komið fram hjá sjúklingum í vínerolbín meðferð.

*Mjög sjaldgæfar:* Drep á stungustað hefur komið fyrir. Viðeigandi staðsetning innrennslisnálar eða æðaleggs og við inndælingu stakra skammta með ríkulegri skolun æðarinnar eftir inndælingu getur dregið úr þessum áhrifum.

Eins og á við um aðra vinca-alkalóíða hefur vínorelbín væg blöðrumyndandi áhrif.

## **4.9 Ofskömmun**

Ofskömmun getur valdið alvarlegri beinmergsbælingu með hita og sýkingu, einnig hefur verið tilkynnt um garnalömun. Mælt er með að meðhöndla einkennin með blóðgjöf og breiðvirkum sýklalyfjum. Ekkert þekkt mót efni er til.

Þar sem ekki er til neitt þekkt mót efni við ofskömmun vínorelbíns sem er gefið í bláæð, er nauðsynlegt að meðhöndla einkennin ef ofskömmun verður, s.s.:

- stöðug mæling á lífsmörkum og náði eftirlit með sjúklingnum
- daglegt eftirlit með blóðhag til að skoða þörf fyrir blóðgjöf, gjöf á vaxtarhormónum og til að greina þörf fyrir gjörgæslu og að minnka hættuna á sýkingum
- ráðstafanir til að koma í veg fyrir eða meðhöndlun garnalömunar
- fylgst með blóðrásinni og virkni lifrar
- meðferð með breiðvirkum sýklalyfjum getur hugsanlega verið nauðsynleg vegna fylgikvilla sýkinga.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Vinca-alkalóíðar og hliðstæður, ATC flokkur: L01CA04

Vínorelbín er frumhemjandi lyf af flokki vinca-alkalóíða.

Vínorelbín hamlar fjölliðun túbúlíns og binst fyrst og fremst við örpíplur í kjarnaskiptingu (mítósu), aftur á móti hefur það aðeins áhrif á örpíplur í taugasíma við háa þéttni.

Spiralverkun vínorelbíns er minni en hjá vínkristíni. Vínorelbín blokkar kjarnaskiptingu við G2-M fasa og við það verður frumudauði í millifasanum eða í næstu kjarnaskiptingu.

## 5.2 Lyfjahvörf

Eftir gjöf í æð einkennist snið blóðþéttni og tíma fyrir vínorelbín af þriggja veldisfalla brotthvarfi. Lokahelmingunartími var að meðaltali um 40 klst. Úthreinsun vínorelbíns er há, var nálægt lifrablóðflæði og var að meðaltali 0,72 l/klst./kg (bil: 0,32-1,26 l/klst./kg), dreifingarrúmmál við stöðuga þéttni var mikið, að meðaltali 21,2 l/kg, og sýndi fram á mikla dreifingu um vefi. Binding við plasmaprótein var lítil (13,5%) en binding við blóðfrumur mikil, einkum blóðflögur (78%). Komið hefur í ljós að lyfjahvörf vínorelbíns sem gefið er í bláæð eru línuleg upp að 45 mg/m<sup>2</sup> skammti.

Vínorelbín umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og meginumbrotsefnið er 4-O-deacetyl-vínorelbín.

Útskilnaður um nýru er lítill (<20% af skammtinum) og er aðallega móðurefnið. Útskilnaður með galli er mikilvægasta leiðin, bæði fyrir umbrotsefni og óbreytt vínorelbín.

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á dreifingu vínorelbíns eru ekki fullrannsökuð en ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum vegna þess hve lítið skilst út um nýru.

Hjá sjúklingum með meinvörp í lifur urðu breytingar á meðalgildi úthreinsunar vínorelbíns aðeins ef meira en 75% af lifrinni voru skemmd. Hjá 6 krabbameinssjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (gallrauði  $\leq 2$  x eðlileg efri mörk og amínótransferasi  $\leq 5$  x eðlileg efri mörk) sem fengu allt að 25 mg/m<sup>2</sup> og 8 sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (gallrauði  $> 2$  x eðlileg efri mörk og/eða amínótransferasi  $> 5$  x eðlileg efri mörk) sem fengu allt að 20 mg/m<sup>2</sup>, voru meðalgildi heildarúthreinsunar hjá þessum tveimur flokkum svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Þessar upplýsingar eiga þó kannski ekki við sjúklinga með minnkaða getu lifrar til útskilnaðar á lyfjum og því þarf að sýna varúð hjá sjúklingum með mikið skerta lifrarstarfsemi og fylgjast vel með blóðgildum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Í ljós komu mikil tengsl á milli útsetningar í blóð og fækkunar hvítkorna eða fjölkjarna hvítkorna.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

### *Stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrif*

Í dýratilraunum olli vínorelbín mislitnun og fjöllitnun. Gera má ráð fyrir að vínorelbín geti einnig haft eiturráhrif á erfðafni hjá mönnum (mislitnun og fjöllitnun). Ekki fundust krabbameinsvaldandi áhrif í músum eða rottum en eingöngu hafa verið gerðar rannsóknir á litlum skömmtum.

### *Rannsóknir á eiturveikunum á æxlun*

Æxlunarrannsóknir á dýrum leiddu í ljós áhrif við lægri skammta en við klíníska notkun.

Eiturveikanir á fósturvísi og fóstur sáust, svo sem seinkun á vexti og beingerð.

Vansköpunarmyndandi áhrif (samgróningur hryggjarliða, rifbein vantar) sáust við skammta sem höfðu eiturveikun á móður. Auk þess dró úr sæðismyndun og seytingu blóðruháls- og sæðiskirtla, en frjósemi hjá rottum minnkaði ekki.

### *Lyfjafræðilegt öryggi*

Rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi sem voru gerðar á hundum og öpum leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á hjarta og æðar.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Vatn fyrir stungulyf.

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki ætti að þynna Vinorelbín Actavis í alkalískum lausnum (vegna hættu á útfellingum). Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

## 6.3 Geymsluþol

*Í sölupakkningu*  
36 mánuðir.

*Eftir opnun*

Nota ætti innihald hettuglassins tafarlaust eftir að hettuglasið hefur verið rofið.

*Geymsluþol eftir þynningu*

Sýnt hefur verið fram á eðlisefnafræðilegan og örverufræðilegan stöðugleika lyfsins eftir þynningu í ráðlagðri innrennslislausn (sjá kafla 6.6) í 24 klst. við 2-8°C og 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið tafarlaust.

Sé lausnin ekki notuð tafarlaust eftir þynningu er geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda, yfirleitt ekki meiri en 24 klukkustundir við 2-8°C, nema þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar aðstæður við smitgát.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

*Í sölupakkningu*

Geymið í kæli (við 2°C - 8°C). Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

1 ml hettuglas: Glært hettuglas úr gleri (gerð I) með brómóbútýlgúmmítappa og hettu úr málmí með pólýprópýlenskífu. Hettuglasinu verður pakkað með eða án hlífðarumbúða úr plasti.

5 ml hettuglas: Glært hettuglas úr gleri (gerð I) með brómóbútýlgúmmítappa og hettu úr málmí með pólýprópýlenskífu. Hettuglasinu verður pakkað með eða án hlífðarumbúða úr plasti.

*Pakkningastærðir:*

1 x 1 ml hettuglas

10 x 1 ml hettuglas

1 x 5 ml hettuglas

10 x 5 ml hettuglas

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur stungulyfslausna með frumdrepani lyfjum verður að vera í höndum sérþjálfaðs starfsfólks með þekkingu á lyfjum þeim sem notuð eru, við aðstæður þar sem tryggt er að umhverfið sé verndað og þó einkum að starfsfólkið sem handleikur lyfin njóti verndar. Undirbúningur á að fara fram á til þess gerðu svæði. Reykingar og neysla matar eða drykkja er bönnuð á þessu svæði.

Starfsfólk verður að fá réttan hlífðarbúnað, einkum langerma sloppa, hlífðargrímur, hlífðarhúfur, hlífðargleraugu, sæfða einnota hanska, hlífðardúka á vinnusvæðinu og söfnunarpoka fyrir úrgang.

Vanda þarf samsetningu á sprautum og innrennslisbúnaði til að koma í veg fyrir leka (mælt er með að notuð séu tengi með Luer-læsingu).

Ef eitthvað hellist niður eða lekur þarf að þurrka það upp.

Gera ætti ráðstafanir til að koma í veg fyrir útsetningu starfsfólks á meðgöngu.

Koma þarf í veg fyrir alla snertingu við augu. Skola þarf augu með saltvatnslausn ef lyfið berst í augun. Ef það verður erting á að hafa samband við augnlækni.

Ef lyfið kemst í snertingu við húð ætti að skola svæðið vandlega með vatni.

Við lok meðhöndlunar ætti að hreinsa vandlega allt óvarið svæði og þvo hendur og andlit.

Það er enginn ósamrýmanleiki milli Vinorelbin Actavis og hettuglasa úr gleri, PVC-poka, hettuglasa úr pólýetýleni eða pólýprólylensprauta.

Vinorelbin Actavis má gefa hægt með stakri inndælingu (á 6-10 mínútum) eftir þynningu í 20-50 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn eða með stuttu innrennsli (á 20-30 mínútum) eftir þynningu í 125 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn. Eftir lyfjagjöf á alltaf að gefa a.m.k. 250 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að skola æðina.

Aðeins ætti að gefa Vinorelbin Actavis í bláæð. Það er mjög mikilvægt að fullvissa sig um að nálin sé rétt staðsett í æðinni áður en inndæling er hafin. Ef Vinorelbin Actavis berst í umlykjandi vef við gjöf í bláæð, getur komið fram talsverð erting. Í slíkum tilfellum ætti að hætta inndælingunni, skola æðina með saltvatnslausn og gefa það sem eftir er af skammtinum í aðra æð. Ef það verður æðaleki, má gefa sykurstera í bláæð til að draga úr hættunni á bláæðarbólgu.

Fara verður gætilega með hægðir og uppsölur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Sími 550 3300

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

**IS/1/07/037/01**

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. október 2008.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

16. ágúst 2011.