

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Navelbine 20 mg, 30 mg og 80 mg mjúk hylki.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Navelbine 20 mg innihalda vínorelbíntartrat 27,70 mg sem jafngildir 20 mg vínorelbín.  
Navelbine 30 mg innihalda vínorelbíntartrat 41,55 mg sem jafngildir 30 mg vínorelbín.  
Navelbine 80 mg innihalda vínorelbíntartrat 110,80 mg sem jafngildir 80 mg vínorelbín.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtur af 20 mg, 30mg og 80 mg mjúkum hylkjum inniheldur etanól og sorbitól (E420).

#### **Hvert mjúkt hylki af Navelbine 20 mg inniheldur**

-5 mg etanól (alkóhól) 5 mg  
-5,36 mg sorbitól (E420)

#### **Hvert mjúkt hylki af Navelbine 30 mg inniheldur**

-7,5 mg etanól (alkóhól)  
-8,11 mg sorbitól (E420)

#### **Hvert hylki af Navelbine 80 mg inniheldur**

-20 mg etanól (alkóhól)  
-14,91 mg sorbitól (E420)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Mjúkt hylki.

20 mg: ljósbrúnt, mjúkt gelatínhylki með áletruninni N20.

30 mg: bleikt, mjúkt gelatínhylki með áletruninni N30.

80 mg: ljósgult, mjúkt gelatínhylki með áletruninni N80.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Vínorelbín er ætlað fullorðnum sjúklingum til meðferðar við:

- langt gengnu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð, ýmist sem einlyfja meðferð eða samhliða öðrum krabbameinslyfjum
- sem viðbótar meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð samhliða krabbameinslyfjum með platínusamböndum
- langt gengnu brjóstakrabbameini, ýmist sem einlyfja meðferð eða samhliða öðrum lyfjum.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Fullorðnir:

Þegar lyfið er notað eitt og sér eru eftirfarandi skammtar ráðlagðir:

### Fyrstu þrjú skammtarnir

60 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs gefið einu sinni í viku.

### Næstu skammtar

Eftir þriðju lyfjagjöfina er mælt með að auka skammt Navelbine mjúkra hylkja í 80 mg/m<sup>2</sup> einu sinni í viku, nema ef fjöldi daufkyrninga hefur verið <500 mm<sup>3</sup> í eitt skipti eða hefur nokkrum sinnum verið á bilinu 500-1.000/mm<sup>3</sup> þegar fyrstu þrjú skammtarnir voru gefnir.

Fjöldi daufkyrninga þegar 3 fyrstu skammtarnir voru gefnir	Daufkyrningar >1.000	Daufkyrningar ≥500 og <1.000 (1 tilvik)	Daufkyrningar ≥500 og <1.000 (2 tilvik)	Daufkyrningar <500
Ráðlagðir skammtar frá og með 4. lyfjagjöf	80	80	60	60

Fyrir hverja fyrirhugaða 80 mg/m<sup>2</sup> lyfjagjöf gildir að fari fjöldi daufkyrninga niður fyrir 500/mm<sup>3</sup>, eða nokkrum sinnum á milli 500 og 1.000/mm<sup>3</sup>, á að fresta lyfjagjöfina og bíða þar til jafnvægi er náð og minnka skammt úr 80 í 60 mg/m<sup>2</sup> á viku, næstu þrjú skipti.

Fjöldi daufkyrninga eftir 4. lyfjagjöf 80 mg/m <sup>2</sup> /viku	Daufkyrningar > 1.000	Daufkyrningar ≥500 og <1.000 (1 tilvik)	Daufkyrningar ≥500 og <1.000 (2 tilvik)	Daufkyrningar <500
Ráðlagðir skammtar frá og með næstu lyfjagjöf	80		60	

Hugsanlega má smá auka skammtinn úr 60 í 80 mg/m<sup>2</sup> á viku, hafi fjöldi daufkyrninga hvorki farið niður fyrir 500/mm<sup>3</sup> né hafi nokkrum sinnum verið á bilinu 500-1.000/mm<sup>3</sup>, þegar skammtarnir 3 sem voru 60 mg/m<sup>2</sup> voru gefnir, í samræmi við áður skilgreindar reglur fyrir fyrstu 3 lyfjagjafirnar.

Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að 80 mg/m<sup>2</sup> til inntöku jafngildir 30 mg/m<sup>2</sup> gefið í bláæð og 60 mg/m<sup>2</sup> jafngildir 25 mg/m<sup>2</sup>.

Þetta hefur lagt grunninn að samsettri meðferð til skiptis með gjöf í bláæð og inntöku til aukinna þæginda fyrir sjúklinginn.

Fyrir samsetta meðferð eru skammtar og skammtabil lagað að meðferðaráætluninni.

Heildarskammtur má ekki vera stærri en 120 mg á viku fyrir 60 mg/m<sup>2</sup> og 160 mg á viku fyrir 80 mg/m<sup>2</sup>, jafnvel þótt líkamsyfirborð sjúklings sé ≥2 m<sup>2</sup>.

### Lyfjagjöf

Navelbine mjúk hylki eru eingöngu til inntöku.

Navelbine mjúkum hylkjum skal kyngja með vatni án þess að tyggja eða sjúga hylkið. Mælt er með því að hylkin séu tekin inn með dálitlum mat.

### Aldraðir

Klínísk reynsla hefur ekki gefið til kynna marktækan mun milli aldraðra sjúklunga með tilliti til svörunarhraða, en þó er ekki hægt að útiloka aukið næmi hjá sumum þessara sjúklunga. Aldur hefur ekki áhrif á lyfjahvörf vínorelbíns (sjá kafla 5.2).

### Börn

Öryggi og verkun hefur ekki verið staðfest hjá börnum og því er notkun ekki ráðlögð hjá börnum.

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

Sjúklingum með væga lifrarsjúkdóma (bilirúbín <1,5 x eðlileg efri mörk (ULN) og ALAT og/eða ASAT á bilinu 1,5 og 2,5 x eðlileg efri mörk (ULN)) má gefa hefðbundinn skammt af Navelbine, þ.e. 60 mg/m<sup>2</sup>/viku. Sjúklingum með miðlungs alvarlega lifrarsjúkdóma (bilirúbín á bilinu 1,5 og 3,0 x eðlileg efri mörk (ULN) óháð ALAT og ASAT) skal gefa 50 mg/m<sup>2</sup>/viku af Navelbine. Ekki er mælt með því að Navelbine sé gefið sjúklingum með alvarlega lifrarsjúkdóma þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir til ákvörðunar á lyfjahvörfum, verkun og öryggi hjá þessum hópi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

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

Vegna þess hve lítið skilst út um nýru eru ekki lyfjahvarfafræðilegar ástæður til að minnka skammta Navelbine hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjá leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun í kafla 6.6.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir vínorelbíni, öðrum vinca-alkalóíðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúkdómur sem hefur veruleg áhrif á frásög.
- Hluti maga eða smáþarma hefur verið fjarlægður með skurðaðgerð.
- Fjöldi daufkyrninga <1.500 mm<sup>3</sup> eða alvarleg, virk eða nýleg sýking (innan tveggja vikna).
- Fjöldi blóðflagna <100.000/mm<sup>3</sup>
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).
- Sjúklingar sem þurfa langtímameðferð með súrefni.
- Samhliða bólusetning við gulusótt (sjá kafla 4.5).

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

#### Sérstök varnaðarorð

Eingöngu má nota vínorelbín undir eftirliti læknis með sérfræðipækkingu á krabbameinslyfjamæðferðum.

Ef sjúklingurinn tyggur eða sýgur hylkin í ógáti á að skola munninn með vatni, helst með jafnþrýstinni saltvatnslausn.

Ef hylkið er óþétt eða hefur orðið fyrir skemmdum veldur lausnin í hylkinu ertingu og er skaðleg ef hún kemst í snertingu við húð, slímhúð eða augu. Hylki sem hefur orðið fyrir skemmdum má ekki taka inn, því á að skila í apótek, til læknisins eða á sjúkrahúsið til að unnt sé að farga því á réttan hátt.

Komist innihald hylkisins í snertingu við húð, slímhúð eða augu á strax að skola svæðið rækilega með vatni, helst með jafnþrýstinni saltvatnslausn.

Kasti sjúklingurinn upp nokkrum klst. eftir inntöku lyfsins má aldrei gefa annan skammt í staðinn.

Stuðningsmeðferð (t.d. með metóklópramíði eða 5HT<sub>3</sub> hemlum, t.d. ondansetróni eða granisetróni) getur dregið úr hættu á uppköstum.

Ógleði/uppköst koma oft fram þegar gefin eru Navelbine mjúk hylki en þegar lyfið er gefið í bláæð. Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð með uppsölustillandi lyfjum.

Meðan á meðferðinni stendur á að vera náði eftirlit með blóðhag (mæling á blóðrauða, fjölda hvítkorna, daufkyrninga og blóðflagna sama dag og nýr skammtur er gefinn.

Skammtinn á að ákvarða með hliðsjón af blóðmynd:

- Ef fjöldi daufkyrninga er minni en 1.500/mm<sup>3</sup> og/eða blóðflögur eru færri en 100.000/mm<sup>3</sup> á að fresta meðferðinni þar til eðlilegur fjöldi hefur náðst aftur.
- Sjá kafla 4.2 um hvernig eigi að auka skammtinn smám saman úr 60 í 80 mg/m<sup>2</sup> á viku eftir 3. lyfjagjöf.
- Ef fjöldi daufkyrninga er <500/mm<sup>3</sup> eða er oftast en einu sinni á bilinu 500-1.000/mm<sup>3</sup> á ekki aðeins að fresta 80 mg/m<sup>2</sup> lyfjagjöf, heldur á að minnka skammtinn í 60 mg/m<sup>2</sup> á viku. Hugsanlegt er að auka skammtinn smám saman úr 60 í 80 mg/m<sup>2</sup> á viku (sjá kafla 4.2).

Í klínískum rannsóknum þar sem byrjað var að gefa 80 mg/m<sup>2</sup> kom alvarleg daufkyrningafæð fram sem fylgikvilli hjá nokkrum sjúklingum, þ.á m. þeim sem voru almennt í lélegu ástandi (poor performance status). Því er ráðlagt að byrja með 60 mg/m<sup>2</sup> og auka smám saman í 80 mg/m<sup>2</sup>, ef skammturinn þolist vel (sjá kafla 4.2).

Sýni sjúklingurinn merki eða einkenni sem benda til sýkingar, verður strax að rannsaka það nánar.

#### Sérstakar varúðarreglur við notkun

Gæta þarf sérstakrar varúðar þegar lyfið er gefið sjúklingum með sögu um blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta eða sem eru almennt í lélegu ástandi.

Vínorelbín á ekki að gefa samtímis geislameðferð, ef lifrin er á svæðinu sem á að meðhöndla.

Lyfið má alls ekki nota samhliða bóluefni við gulusótt og ekki er mælt með samhliða notkun þess og annarra lifandi veiklaðra bóluefna. Gæta skal varúðar þegar Navelbine er notað samhliða öflugum CYP3A4-hemlum eða CYP3A4-virkjum (sjá kafla 4.5) og hvorki er ráðlagt að nota Navelbine samhliða fenýtóíni (eins og við á um öll krabbameinslyf) né ítrakónazóli (eins og við á um öll vinca alkalóíð).

Navelbine til inntöku hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóma í eftirfarandi skömmtum:

- 60 mg/m<sup>2</sup> hjá sjúklingum með væga lifrarsjúkdóma (bilirúbín <1,5 x eðlileg efri mörk (ULN), og ALAT og/eða ASAT 1,5-2,5 x eðlileg efri mörk (ULN)).

- 50 mg/m<sup>2</sup> hjá sjúklingum með miðlungs alvarlega lifrarsjúkdóma (bilirúbín á bilinu 1,5-3,0 x eðlileg efri mörk (ULN), óháð gildum ALAT og ASAT).

Öryggi og lyfjahvörf vínorelbíns voru óbreytt hjá þessum sjúklingum við þessa skammta. Navelbine til inntöku hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega lifrarsjúkdóma og því er ekki mælt með notkun lyfsins hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Þar sem aðeins lítill hluti skilst út um nýru, eru lyfjahvörf engin forsenda fyrir því að minnka þurfi skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lyfið inniheldur 5,36 mg, 8,11 mg, 14,91 mg af sorbitóli í hverju hylki, í réttri röð eftir styrkleika.

Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa).

Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru inn samhliða.

Lyfið inniheldur 5 mg, 7,5 mg, 20 mg af alkóhóli (etanóli) í hverju hylki, í réttri röð eftir styrkleika.

Magnið samsvarar allt að 1 ml bjórs eða 1 ml léttvíns í hverju hylki lyfsins.

Þetta litla magn alkóhóls (etanóls) í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

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

##### **Milliverkanir sem eru sameiginlegar öllum krabbameinslyfjum:**

Blóðþynningarlyf til inntöku: Vegna aukinnar hættu á segamyndun í tengslum við æxlissjúkdóma er notkun blóðþynningarlyfja algeng. Ef ákveðið er að meðhöndla sjúkling samhliða með blóðþynningarlyfi til inntöku er nauðsynlegt að auka tíðni INR mælinga vegna mikils breytileika á blóðstorku hjá einum og sama sjúklingi vegna sjúkdóma og vegna mögulegra milliverkana milli blóðþynningalyfja til inntöku og krabbameinslyfja.

Ekki skal veita samhliða meðferð með eftirfarandi lyfjum:

Bóluefni fyrir gulusótt: Má ekki nota samtímis vegna hættu á banvænum, útbreiddum sjúkdómi í kjölfar bólusetningar.

Ekki er mælt með samhliða notkun eftirtalinna lyfja:

Lifandi veikluð bóluefni: Vegna hættu á sjúkdómi í kjölfar bólusetningar, jafnvel banvænum. Hættan er meiri hjá sjúklingum sem fyrir eru með bælt ónæmiskerfi vegna undirliggjandi sjúkdóms. Mælt er með notkun óvirkjaðs bóluefnis ef það er fáanlegt (mænusótt [poliomyelitis]).

Fenýtóín: Eins og við á um önnur krabbameinslyf er hætta á versnun krampa vegna minnkaðs frásogs fenýtóíns. Vegna aukinna umbrota fenýtóíns í lifur (sem veldur minnkaðri þéttni vínorelbíns í blóði) er hætta á að verkun vínorelbíns minnki.

Vega þarf og meta samhliða notkun eftirfarandi lyfja:

Cíclosporín, tacrolímus: Vegna mikillar bælingar á ónæmiskerfinu með hættu á eítillfrumnafjölgun.

### **Milliverkanir sértækar fyrir vinca-alkalóíða:**

Ekki er mælt með samhliða notkun eftirtalinna lyfja:

Ítracónazól: Hætta er á auknum eiturverkunum vínorelbíns á taugakerfi vegna minnkaðra umbrota í lifur af völdum ítrakónazóls.

Vega þarf og meta samhliða notkun eftirfarandi lyfja:

Mítómýcín C: Hætta á berkjukrampa og andnaud eykst og í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá millivefslungnabólgu.

Þar sem vinca-alkalóíðar eru þekkt hvarfefni fyrir P-glykóprótein og þar sem það hefur ekki verið rannsakað sérstaklega skal gæta varúðar þegar Navelbine er notað samtímis öflugum móturum (modulators) þessa himnuflutningspróteins.

### **Milliverkanir sértækar fyrir vínorelbín**

Við samhliða notkun Navelbine og annarra lyfja sem hafa eiturverkanir á beinmerg veldur það yfirleitt versnun aukaverkana, sérstaklega beinmergsbælingu.

Engar gagnkvæmar milliverkanir koma fram þegar Navelbine er gefið samtímis cisplatíni í nokkrum meðferðarlotum. Á hinn bóginn var tíðni kyrningafæðar hærrí en við notkun vínorelbíns eins og sér.

Engar mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir komu fram þegar Navelbine var gefið samhliða ýmsum öðrum krabbameinslyfjum (paclítaxeli, docetaxeli, capecítabíni og cýklófosfamíði til inntöku).

Þar sem vínorelbín umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 getur samhliða gjöf öflugra hemla þessa ísóensíms (t.d. ketakónazóls og ítrakónazóls) aukið þéttni vínorelbíns í blóði og samhliða gjöf öflugra örva þessa ísóensíms (t.d. rifampicíns og fenýtóíns) minnkað þéttni vínorelbíns í blóði.

Uppsölustillandi lyf eins og 5HT<sub>3</sub> hemlar (t.d. ondansetron og granisteron) hafa ekki áhrif á lyfjahvörf Navelbine, mjúkra hylkja (sjá kafla 4.4).

Vísbendingar komu fram um aukna tíðni daufkyrningafæðar á 3. eða 4. stigi þegar vínorelbín og lapatínib voru gefin samtímis í bláæð í einni klínískri I. stigs rannsókn. Í rannsókninni var ráðlagður skammtur af vínorelbíni til gjafar í bláæð á degi 1 og degi 8 í 3. vikna áætlun, 22,5 mg/m<sup>2</sup> þegar það var gefið í samsetningu með 1.000 mg af lapatíníbi á dag. Þessa tegund lyfjasamsetningar skal gefa með varúð.

Matur hefur ekki áhrif á lyfjahvörf vínorelbíns.

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

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun vínorelbíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt fósturskemmandi verkun og fósturskemmdir (sjá kafla 5.3). Á grundvelli niðurstaðna úr dýrarannsóknum og lyfjafræðilegrar verkunar lyfsins er hugsanleg hættu á afbrigðileika hjá fósturvísi og fósturi fyrir hendi.

Því má ekki nota Navelbine á meðgöngu nema væntanlegur ávinningur fyrir einstaklinginn vegi greinilega þyngra en hugsanleg hættu. Ef til þungunar kemur meðan á meðferð stendur er nauðsynlegt að upplýsa sjúklinginn um hætturnar fyrir ófædda barnið og fylgjast náið með honum. Íhuga skal möguleikann á erfðaráðgjöf.

### Konur sem geta orðið þungaðar / getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Þar sem vínorelbín getur haft eiturverkun á erfðaefni (sjá kafla 5.3) verða konur sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með vínorelbíni stendur og í 7 mánuði eftir meðferð.

Karlar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með vínorelbíni stendur og í 4 mánuði eftir meðferð.

Þar sem vínorelbín hefur eiturverkun á erfðaefni er erfðaráðgjöf ráðlögð fyrir þá sem óska eftir að eignast barn eftir meðferð.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Navelbine skilst út í brjóstamjólk.

Ekki má nota vínorelbín meðan á brjóstagjöf stendur og annaðhvort á að hætta meðferðinni eða brjóstagjöfinni.

### Frjósemi

Körlum sem fá meðferð með vínorelbíni er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir meðferð.

Áður en meðferð hefst hjá körlum skulu þeir fá ráðgjöf varðandi varðveislu sæðis, vegna hættu á óafturkræfri ófrjósemi af völdum 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 en með tilliti til lyfhrifa vínorelbíns hefur það ekki áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar skulu sjúklingar sem eru á meðferð með vínorelbíni gæta varúðar vegna hugsanlegra aukaverkana (sjá kafla 4.8).

## **4.8 Aukaverkanir**

Heildartíðni aukaverkana var ákvörðuð út frá klínískum rannsóknum með 316 sjúklingum (132 sjúklingar með lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð og 184 sjúklingar með brjóstakrabbamein), sem fylgdu skammtaáætlun fyrir Navelbine, mjúk hylki (fyrstu 3 skammtarnir voru 60 mg/m<sup>2</sup>/viku og síðan 80 mg/m<sup>2</sup>/viku).

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru taldar upp hér fyrir neðan og flokkaðar eftir líffærum og tíðni.

**Aðrar aukaverkanir sem komið hafa fram eftir markaðssetningu og úr klínískum rannsóknum eru teknar saman, þeim bætt við og flokkaðar samkvæmt MedDRA kerfinu undir *Tíðni ekki þekkt*.**

Aukaverkanir eru skilgreindar samkvæmt NCI-Common terminology criteria for adverse events (CTACE).

Mjög algengar	$\geq 1/10$
Algengar	$\geq 1/100, < 1/10$
Sjaldgæfar	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Mjög sjaldgæfar	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Koma örsjaldan fyrir	$< 1/10.000$
Tíðni ekki þekkt	Tilkynningar eftir markaðssetningu

### **Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun Navelbine mjúkra hylkja:**

#### **Fyrir markaðssetningu:**

Algengustu aukaverkanirnar eru beinmergsbæling með daufkyrningafæð, blóðleysi og blóðflagnafæð, eiturverkun í meltingarvegi með ógleði, uppköstum, niðurgangi, munnbólgu og hægðatregðu. Preyta og hiti eru einnig mjög algengar aukaverkanir.

#### **Eftir markaðssetningu:**

Navelbine mjúk hylki eru notuð ein sér eða í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum eins og cisplatíni eða capacitabíni.

Algengustu líffæraflokkarnir þar sem fram hafa komið aukaverkanir eftir markaðssetningu eru:

„Blóð og eitlar“, „Meltingarfæri“, og „Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað“. Þessar upplýsingar eru í samræmi við reynslu fyrir markaðssetningu.

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

*Mjög algengar:* Bakteríu-, veiru- eða sveppasýkingar án daufkyrningafæðar á ýmsum stöðum G1-4: 12,7%; G3-4: 4,4%.

*Algengar:* Bakteríu-, veiru- eða sveppasýkingar af völdum beinmergsbælingar og/eða ónæmisbælingar (sýkingar vegna daufkyrningafæðar) eru venjulega afturkræfar með viðeigandi meðferð.

Sýking vegna daufkyrningafæðar G3-4: 3,5%.

*Tíðni ekki þekkt:* Sýklasótt vegna daufkyrningafæðar.

Sýklasótt sem er erfið viðfangs og getur verið lífshættuleg.

Alvarleg blóðsýking sem getur haft í för með sér líffærabilun.

Sýklasótt.

#### **Blóð og eitlar**

*Mjög algengar:* Beinmergsbæling sem leiðir fyrst og fremst til daufkyrningafæðar G1-4: 71,5%; G3: 21,8%; G4: 25,9%, er afturkræf og er sú eiturverkun sem er skammtatakmarkandi.

Hvítfrumnafæð G1-4: 70,6%, G3: 24,7%, G4: 6%.

Blóðleysi G1-4: 67,4%, G3-4: 3,8%

Blóðflagnafæð G1-2: 10,8%.

*Algengar:* G4 daufkyrningafæð í tengslum við hita yfir 38°C, þ.m.t. daufkyrningafæð með hita: 2,8%.

*Tíðni ekki þekkt:* Blóðflagnafæð G3-4.

Blóðfrumnafæð.

#### **Innkirtlar**

*Tíðni ekki þekkt:* Óeðlileg seyting þvagstemmuvaka (SIADH)

#### **Efnaskipti og næring**

*Mjög algengar:* Lystarleysi G1-2: 34,5%; G3-4: 4,1%.

*Tíðni ekki þekkt:* Veruleg blóðnatríumlækkun.

## Geðræn vandamál

*Algengar:* Svefnleysi G1-2: 2,8%.

## Taugakerfi

*Mjög algengar:* Skyntaugakvillar G1-2: 11,1% eru yfirleitt takmarkaðir við skort á sinaviðbrögðum og mjög sjaldan alvarlegir.

*Algengar:* Hreyfitruflanir G1-4: 9,2%; G3-4: 1,3%.

Höfuðverkur: G1-4: 4,1%; G3-4: 0,6%.

Sundl: G1-4: 6%; G3-4: 0,6%.

Breytt bragðskyn G1-2: 3,8%.

*Sjaldgæfar:* Ósamhæfing vöðvahreyfinga G3: 0,3%.

*Tíðni ekki þekkt:* Heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla.

## Augu

*Algengar:* Sjónskerðing G1-2: 1,3%.

## Hjarta

*Sjaldgæfar:* Hjartabilun og hjartsláttartruflanir

*Tíðni ekki þekkt:* Hjartadrep hjá sjúklingum með sögu um hjartasjúkdóma eða áhættuþætti hjartasjúkdóma.

## Æðar

*Algengar:* Háþrýstingur G1-4: 2,5%, G3-4: 0,3%.

Lágþrýstingur G1-4: 2,2%, G3-4: 0,6%.

## Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

*Algengar:* Mæði G1-4: 2,8%; G3-4: 0,3%.

Hósti G1-2: 2,8%.

*Tíðni ekki þekkt:* Lungnablóðrek.

## Meltingarfæri

*Mjög algengar:* Ógleði G1-4: 74,7%, G3-4: 7,3%.

Uppköst G1-4: 54,7%; G3-4: 6,3%, stuðningsmeðferð (eins og setron til inntöku) getur dregið úr tíðni ógleði og uppkasta.

Niðurgangur G1-4: 49,7%; G3-4: 5,7%.

Lystarleysi G1-4: 38,6%; G 3-4: 4,1%. Munnbólga G1-4: 10,4%; G3-4: 0,9%.

Kviðverkir: G1-4: 14,2%.

Hægðatregða G1-4: 19%, G3-4: 0,9%. Mælt er með hægðalyfjum handa sjúklingum með sögu um hægðatregðu og/eða sem fá samhlíða meðferð með morffíni eða morffínlíkum lyfjum.

Sjúkdómar í kvið G1-4: 11,7%.

*Algengar:* Vélindisbólga G1-3: 3,8%; G3: 0,3%.

Kyngingarörðugleikar G1-2: 2,3%.

*Sjaldgæfar:* Þarmalömun G3-4: 0,9% (banvænt í undantekningartilvikum) halda má meðferð áfram eftir að þarmahreyfingar verða eðlilegar.

*Tíðni ekki þekkt:* Blæðing í meltingarfærum.

## Lifur og gall

*Algengar:* Lifrarsjúkdómar G1-2: 1,3%.

*Tíðni ekki þekkt:* Skammvinnar hækkanir á lifrarprófum.

## Húð og undirhúð

*Mjög algengar:* Hárlos, yfirleitt vægt G1-2: 29,4%.

*Algengar:* Húðviðbrögð G1-2: 5,7%.

## Stoðkerfi og stoðvefir

*Algengar:* Liðverkir, m.a. verkir í kjálka,



Vöðvaverkir G1-4: 7%; G3-4: 0,3%.

## Nýru og þvagfæri

*Algengar:* Þvaglátstregða G1-2: 1,6%.  
Önnur einkenni frá þvag- og kynfærum G1-2: 1,9 %.

## Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

*Mjög algengar:* Þreyta/lasleiki G1-4: 36,7%, G3-4: 8,5%,  
Hiti G1-4: 13,0%, G3-4: 12,1%.  
*Algengar:* Verkir, þ.m.t. verkur á æxlisstað G1-4: 3,8%, G3-4: 0,6%,  
Kuldahrollur G1-2: 3,8%.

## Rannsóknaniðurstöður

*Mjög algengar:* Þyngdartap G1-4: 25%, G3-4: 0,3%  
*Algengar:* Þyngdaraukning G1-2: 1,3%.

Fyrir Navelbine sem gefið er í bláæð hefur verið greint frá eftirfarandi viðbótaraukaverkunum: Almenn ofnæmisviðbrögð, mikill náladofi, máttleysi í fótleggjum, hjartsláttartruflanir, andlitsroði, kuldi á útlimum, yfirlíð, hjartaöng, berkjukrampi, millivefslungnakvilli, brisbólga, handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome).

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmtun

### Einkenni

Ofskömmtun getur leitt til beinmergrsýrnunar og tengist stundum sýkingu, hita, þarmalömun og lifrarsjúkdómum.

### Meðferð

Veita þarf almenna stuðningsmeðferð ásamt blóðgjöf og meðferð með breiðvirku sýklalyfi samkvæmt mati læknis. Ekkert mótefni fyrir Navelbine er þekkt. Mælt er með því að fylgst sé náið með lifrarstarfsemi.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, vinca-alkalóíðar og hliðstæður, ATC flokkur: L01CA04.

Vínorelbín er frumu- og æxlishefjandi lyf í flokki vinca-alkalóíða, en ólíkt öllum öðrum vinca-alkalóíðum hefur byggingu katarantíns hluta vínorelbíns verið breytt. Sameindin verkar á örpíplakerfi frumunnar og hamlar fjölliðun tubúlíns og binst fyrst og fremst við örpíplur í kjarnaskiptingu (mítósu), aftur á móti hefur það aðeins áhrif á örpíplur í taugasíma við háa þéttni. Spíralverkun vínorelbíns er minni en hjá vínkrístíni. Vínorelbín blokkar kjarnaskiptingu við G2-M fasa, við það verður frumudauði í millifasanum eða í næstu kjarnaskiptingu.

Öryggi og verkun Navelbine hjá börnum er ekki að fullu þekkt. Klínískar niðurstöður úr tveimur einarma fasa II rannsóknum á vínorelbíni til notkunar í bláæð, sem gerðar voru hjá 33 og 46 börnum með endurtekin föst æxli, þ.m.t. rákvöðvasarkmein, önnur mjúkvefja sarkmein, Ewing-sarkmein, fitusarkmein, liðvökvasarkmein, trefjasarkmein, krabbamein í miðtaugakerfi, beinsarkmein og

taugakímfrumuæxli, við skammta 30 til 33,75 mg/m<sup>2</sup> á 1. degi og 8. degi með þriggja vikna millibili, eða einu sinni í viku í 6 vikur með 8 vikna millibili, sýndu enga klínískt mikilvæga verkun. Öryggi notkunar var sambærilegt og hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

## 5.2 Lyfjahvörf

Lagt var mat á lyfjahvörf Navelbine í blóði.

### Frásog

Navelbine frásogast fljótt eftir inntöku og T<sub>max</sub> næst eftir 1,5-3 klst. við hámarksblóðþéttni (C<sub>max</sub>), sem er u.þ.b. 130 ng/ml eftir 80 mg/m<sup>2</sup>. Heildaraðgengi er u.þ.b. 40% og samtímis fæðuneysla hefur engin áhrif á þéttni vínorelbíns í blóði. Magn vínorelbíns í blóði eftir 60 mg/m<sup>2</sup> til inntöku og 25 mg/m<sup>2</sup> í bláæð er sambærilegt og magn vínorelbíns í blóði eftir 80 mg/m<sup>2</sup> til inntöku og 30 mg/m<sup>2</sup> gefið í bláæð er sambærilegt.

Blóðþéttni eykst í beinu hlutfalli við skammta allt að 100 mg/m<sup>2</sup>.

Breytileiki á blóðþéttni milli einstaklinga er svipaður eftir gjöf í bláæð og eftir inntöku.

### Dreifing

Við jafnvægi er dreifingarrúmmál mikið, að meðaltali 21,2 l/kg (á bilinu 7,5-39,7 l/kg), sem bendir til víðtækrar dreifingar í vefjum.

Vínorelbín binst með lítilli sækni í plasmaprótein (13,5%) og hefur mikla sækni í blóðfrumur einkum blóðflögur (78%).

Uptaka vínorelbíns í lungnavef er töluverð, sem metið var með vefsýni úr lungum þar sem sýnd var 300 föld þéttni með tilliti til sermis.

Vínorelbín er ekki til staðar í miðtaugakerfi.

### Umbrot

Vínorelbín umbrotnar aðallega fyrir tilstilli ísóforms cýtókróms P450 CYP 3A4. Öll umbrotsefnin hafa verið greind og það eina sem er virkt er 4-O-deasetýl-vínorelbín, sem er aðal umbrotsefnið í blóði.

Engar glúkuroníð- og sulfósamtengingar voru til staðar.

### Brotthvarf

Helmingunartími útskilnaðar vínorelbíns er um það bil 40 klst.

Blóðúthreinsun er mikil og nálgast gegnumstreymi blóðs í lifur, og er 0,72 l/klst./kg (á bilinu: 0,32-1,26 l/klst./kg).

Brotthvarf um nýru er lítið (<5% af skammtinum) og er aðallega móðurefnið. Brotthvarf verður aðallega með galli fyrir bæði umbrotsefnin og óbreytt vínorelbín, en það er helsta útskilnaðarefnið.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrna- og lifrarstarfsemi:*

Áhrif vanstarfsemi nýrna á brotthvarf vínorelbíns hafa ekki verið rannsökuð. Þó er ekki er mælt með að minnka skammta vínorelbíns ef um skerta nýrnastarfsemi er að ræða vegna lítills útskilnaðar um nýru.

Lyfjahvörf vínorelbíns til inntöku voru óbreytt eftir 60 mg/m<sup>2</sup> skammt hjá sjúklingum með væga lifrarsjúkdóma (bilirúbín <1,5 x eðlileg efri mörk (ULN), og ALAT og/eða ASAT 1,5-2,5 x eðlileg efri mörk (ULN)) og 50 mg/m<sup>2</sup> skammt hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (bilirúbín 1,5-3,0 x efri eðlileg mörk (ULN) óháð gildum ALAT og ASAT). Engar niðurstöður eru fyrirbyggjandi varðandi sjúklinga með alvarlega lifrarsjúkdóma og því er ekki mælt með Navelbine fyrir þessa sjúklingahópa (sjá kafla 4.2, 4.4).

#### *Aldraðir sjúklingar*

Rannsókn á vínorelbíni til inntöku hjá öldruðum (≥70 ára) með lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð, sýndi að aldur hefur ekki áhrif á lyfjahvörf vínorelbíns. Hins vegar skal gæta varúðar þegar skammtar af Navelbine mjúkum hylkjum eru stækkaðir hjá öldruðum þar sem þeir geta verið veikburða (sjá kafla 4.2).

## Samband lyfjahvarfa og lyfhrifa

Sýnt hefur verið fram á sterk tengsl milli útsetningar í blóði og fækkun hvítra blóðkorna og kyrninga.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrif

Í Ames prófi kom í ljós að vínorelbín jök á litningaskemmdir en olli ekki stökkbreytingum. Spíralverkun vínorelbíns við kjarnaskiptingu getur valdið rangri dreifingu litninga. Í dýratilraunum olli Navelbine mislitnun og fjöllitnun eftir gjöf í bláæð. Því má einnig gera ráð fyrir að Navelbine geti haft stökkbreytandi áhrif (mislitnun) hjá mönnum.

Niðurstöður rannsókna á krabbameinsvaldandi áhrifum, þar sem Navelbine var gefið í bláæð einu sinni á tveggja vikna fresti til að komast hjá eituráhrifum lyfsins, voru neikvæðar.

#### Eituráhrif á æxlun

Æxlunarrannsóknir á dýrum leiddu í ljós að Navelbine hefði eituráhrif á fósturvísa/fóstur og leiddi til vanskapnaðar. Engin áhrif komu í ljós hjá rottum sem fengu 0,26 mg/kg þriðja hvern dag. Eftir 1,0 mg/kg í bláæð þriðja hvern dag fyrir og eftir fæðingu hjá rottum, dró úr þyngdaraukningu hjá afkvæmum upp að 7. viku eftir fæðingu.

#### Lyfjafræðilegt öryggi

Hjá hundum, sem fengu hámarks þolanlega skammta, 0,75 mg/kg, sáust engin áhrif á blóðflæði, aðeins minni háttar, ómarktækar truflanir á endurskautun komu í ljós eins og eftir aðra vinca-alkalóíða sem voru rannsakaðir.

Endurteknir skammtar af Navelbine 2 mg/kg í 39 vikur höfðu ekki áhrif á hjarta- og æðakerfi hjá prímötum.

#### Bráðar eitanir hjá dýrum

Einkenni ofskömmtnar hjá dýrum eru hárlós, óeðlilegt atferli (uppgjöf, deyfð), lungnaskemmdir, þyngdartap og misalvarleg beinmergsrýrnun.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### **Lausnin í hylkinu:**

- Vatnsfrítt etanól
- Hreinsað vatn
- Glýseról
- Makrógól 400.

#### **Hylkið:**

- Gelatína
- Glyseról (85%)
- Anidrisorb 85/70 (inniheldur sorbitól (E420); 1,4-sorbitan; mannitól (E421); fjölalkóhól),
- Títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172) (*fer eftir styrkleika*), gult járnnoxíð (E172) (*fer eftir styrkleika*)
- Mettuð meðallöng tríglyseríðkeðja
- Phosal 53 MCT (inniheldur fosfatídýlkólín, glýseríð).

#### **Merkiblek:**

- Karmínsýra (E120)
- Natríumhýdroxíð
- Álklóríðhexahýdrat
- Hýprómellósa
- Própýlenglýkól (E1520).

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

Hylki 20 og 30 mg: 3 ár.

Hylki 80 mg: 2 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymið í upprunalegum umbúðum.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Þynnuspjald (PVC/PVDC-/álhúðaðar þynnur).

Pakkingastærð: 1 mjúkt hylki.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Til að tryggja öryggi á að skila ónotuðum hylkjum á sjúkrahús eða apótek til eyðingar í samræmi við gildandi reglur um förgun krabbameinslyfja.

Sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun.

Þynnupakkingin er opnuð á eftirfarandi hátt:

1. Klippið er eftir svarta strikinu endilöngu.
2. Plastfilman fjarlægð.
3. Hylkinu er þrýst gegnum álþynnuna.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Pierre Fabre Pharma Norden AB

Karlavägen 108

115 26 Stockholm

Svíþjóð

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

20 mg: IS/1/03/135/01;

30 mg: IS/1/03/135/02;

80 mg: IS/1/03/135/04.

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. desember 2003.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. desember 2008.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

10. maí 2024.