

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Vinorelbine Glenmark 20 mg  
Vinorelbine Glenmark 30 mg  
mäkké kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vinorelbine Glenmark 20 mg:  
Každá mäkká kapsula obsahuje 20 mg vinorelbínu (vo forme tartarátu).

Vinorelbine Glenmark 30 mg:  
Každá mäkká kapsula obsahuje 30 mg vinorelbínu (vo forme tartarátu).

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Každá mäkká kapsula obsahujúca 20 mg vinorelbínu obsahuje 38,439 mg sorbitolu.  
Každá mäkká kapsula obsahujúca 30 mg vinorelbínu obsahuje 59,850 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula

Vinorelbine Glenmark 20 mg: svetlohnedá mäkká kapsula oválneho tvaru veľkosti 11x7 mm.  
Vinorelbine Glenmark 30 mg: ružová mäkká kapsula podlhovastého tvaru veľkosti 18x6 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Nemalobunkový karcinóm pľúc.  
Lokálne pokročilý a metastatický karcinóm prsníka.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### **Dospelí pacienti**

**Pri monoterapii** je odporúčaný režim:

##### *Prvé tri podania*

60 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela, podávané jedenkrát týždenne.

##### *Následné podania*

Po treťom podaní sa odporúča zvýšiť dávku lieku Vinorelbine Glenmark na 80 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát týždenne, s výnimkou pacientov, u ktorých počas prvých troch podaní dávky 60 mg/m<sup>2</sup> klesol počet neutrofilov jedenkrát pod 500/mm<sup>3</sup> alebo viac ako jedenkrát v rozmedzí 500 až 1 000/mm<sup>3</sup>.

Počet neutrofilov počas prvých troch podaní 60 mg/m <sup>2</sup> /týždeň	Počet neutrofilov > 1 000	Počet neutrofilov ≥ 500 a < 1 000 (1 prípad)	Počet neutrofilov ≥ 500 a < 1 000 (2 prípady)	Počet neutrofilov < 500
Odporúčaná dávka, počnúc 4. podaním	80	80	60	60

*Úprava dávky*

Ak je pri plánovanom podaní dávky 80 mg/m<sup>2</sup> počet neutrofilov pod 500/mm<sup>3</sup> alebo bol viac ako jedenkrát v rozmedzí 500 až 1 000/mm<sup>3</sup>, podanie sa má odložiť až do normalizácie ich počtu a počas 3 nasledujúcich podaní sa má dávka znížiť z 80 na 60 mg/m<sup>2</sup> týždenne.

Počet neutrofilov po 4. podaní 80 mg/m <sup>2</sup> /týždeň	Počet neutrofilov > 1 000	Počet neutrofilov ≥ 500 a < 1 000 (1 prípad)	Počet neutrofilov ≥ 500 a < 1 000 (2 prípady)	Počet neutrofilov < 500
Odporúčaná dávka, počnúc ďalším podaním	80		60	

Dávka sa môže znovu zvýšiť zo 60 na 80 mg/m<sup>2</sup> týždenne, ak počas 3 podaní dávky 60 mg/m<sup>2</sup> počet neutrofilov neklesol pod 500/mm<sup>3</sup> alebo nebol viac než jedenkrát v rozmedzí 500 až 1 000/mm<sup>3</sup>, a to podľa pravidiel predtým definovaných pre prvé 3 podania.

**Pri kombinovaných režimoch** sa dávka a schéma podávania upravujú podľa liečebného protokolu.

Na základe údajov z klinických štúdií sa preukázalo, že perorálna dávka 80 mg/m<sup>2</sup> zodpovedá 30 mg/m<sup>2</sup> podaným intravenózne a 60 mg/m<sup>2</sup> zodpovedá 25 mg/m<sup>2</sup>.

Tieto údaje tvorili východisko pre kombinované režimy, pri ktorých sa strieda intravenózne a perorálne podanie, pokiaľ je to výhodnejšie pre pacienta.

Pre adekvátnu kombináciu pre správne dávkovanie si môžete vybrať dostupné kapsuly rozličných síl (20 mg, 30 mg).

Nasledujúca tabuľka uvádza dávku požadovanú pre rozličné plochy povrchu tela (body surface area, BSA).

BSA (m <sup>2</sup> )	60 mg/m <sup>2</sup>	80 mg/m <sup>2</sup>
	Dávka (mg)	Dávka (mg)
0,95 až 1,04	60	80
1,05 až 1,14	70	90
1,15 až 1,24	70	100
1,25 až 1,34	80	100
1,35 až 1,44	80	110
1,45 až 1,54	90	120
1,55 až 1,64	100	130
1,65 až 1,74	100	140
1,75 až 1,84	110	140
1,85 až 1,94	110	150
≥ 1,95	120	160

**Ani u pacientov s plochou povrchu tela (body surface area, BSA)  $\geq 2 \text{ m}^2$  celková dávka nesmie nikdy prekročiť 120 mg týždenne pri podávaní dávky 60 mg/m<sup>2</sup> a 160 mg týždenne pri podávaní dávky 80 mg/m<sup>2</sup>.**

### **Osobitné skupiny**

#### *Starší*

V klinickej praxi sa u starších pacientov nezistili významné rozdiely týkajúce sa odpovede na liečbu, hoci u niektorých z týchto pacientov nemožno vylúčiť vyššiu citlivosť. Farmakokinetika vinorelbínu sa vplyvom veku nemení (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť u detí neboli stanovené, a preto sa podanie tohto lieku neodporúča (pozri časť 5.1).

#### *Porucha funkcie pečene*

Pacientom s miernou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu  $< 1,5$ -násobok hornej hranice referenčného rozpätia (*Upper Limit of Normal* – ULN) a hodnota ALT a/alebo AST v rozmedzí 1,5- až 2,5-násobku ULN) sa Vinorelbine Glenmark môže podávať v štandardnej dávke 60 mg/m<sup>2</sup>/týždeň.

Pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu v rozmedzí 1,5- až 3-násobku ULN, nezávisle od hladiny ALT a AST) sa vyžaduje podávanie lieku Vinorelbine Glenmark v dávke 50 mg/m<sup>2</sup>/týždeň.

Podanie lieku Vinorelbine Glenmark sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene **neodporúča, pretože nie je k dispozícii dostatok údajov v tejto populácii, aby bolo možné stanoviť farmakokinetiku, účinnosť a bezpečnosť** (pozri časti 4.4, 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Vzhľadom na to, že obličkami sa vylučuje iba malé množstvo liečiva, z farmakokinetického hľadiska nie je dôvod na zníženie dávky lieku Vinorelbine Glenmark u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou (pozri časti 4.4, 5.2).

### Spôsob podávania

Vinorelbine Glenmark sa musí podávať výhradne perorálnou cestou.

Vinorelbine Glenmark sa musí prehltnúť vcelku a zapíť vodou, nemá sa žuvať, cmúľať, kapsula sa nesmie ani rozpúšťať.

Kapsula sa odporúča užívať s malým množstvom jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Známa precitlivosť na vinorelbín alebo na iné alkaloidy z rodu Vinca, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ochorenia významne ovplyvňujúce absorpciu.
- Predchádzajúca signifikantná chirurgická resekcia žalúdka alebo tenkého čreva.
- Počet neutrofilov  $< 1\,500/\text{mm}^3$  alebo závažná infekcia, prebiehajúca alebo nedávno sa vyskytujúca (v priebehu 2 týždňov).
- Počet trombocytov  $< 100\,000/\text{mm}^3$ .
- Laktácia (pozri časť 4.6).
- Pacienti, ktorí potrebujú dlhodobú oxygenoterapiu.
- Kombinácia s očkovacou látkou proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Osobitné upozornenia

Vinorelbine Glenmark musí predpísať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapie a ktorý má k dispozícii vybavenie na monitorovanie cytotoxických liekov.

Ak pacient omylom rozžuje alebo pocmúľa kapsulu, jej tekutý obsah je dráždivá látka. V takomto prípade treba ústa vypláchnuť vodou alebo najlepšie fyziologickým roztokom.

V prípade, že je kapsula rozlomená alebo poškodená, jej tekutý obsah je dráždivá látka, a preto môže pri kontakte s kožou, sliznicou alebo očami spôsobiť ich poškodenie. Poškodené kapsuly sa nesmú prehltnúť a musia sa vrátiť do lekárne alebo lekárovi, aby mohli byť náležitým spôsobom zlikvidované. Ak dôjde ku kontaktu s obsahom kapsuly, postihnuté miesto treba ihneď dôkladne umyť vodou alebo najlepšie fyziologickým roztokom.

Ak v priebehu niekoľkých hodín po užití lieku dôjde k vracaniu, podanie tejto dávky nezopakujte. Podporná liečba 5HT<sub>3</sub> antagonistami (napr. ondansetrón, granisetron) môže znížiť výskyt vracania (pozri časť 4.5).

Mäkké kapsuly s obsahom vinorelbínu sa spájajú s vyšším výskytom nauzey/vracania ako intravenózna forma lieku. Odporúča sa primárna profylaxia antiemetikami a užívanie kapsúl s jedlom, pretože sa preukázalo, že to znižuje výskyt nauzey a vracania (pozri časť 4.2).

Pacienti dostávajúci súbežnú liečbu morfinom alebo opioidnými analgetikami: odporúčajú sa laxatíva a starostlivé monitorovanie črevnej mobility. Predpisovanie laxatív môže byť vhodné u pacientov s predchádzajúcim výskytom zápchy.

Z dôvodu obsahu sorbitolu pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tieto kapsuly.

Počas liečby sa musí vykonávať dôkladné monitorovanie hematologických parametrov (v deň každého ďalšieho podania treba stanoviť hladinu hemoglobínu a počet leukocytov, neutrofilov a trombocytov).

Dávkovanie sa má určiť podľa hematologického stavu.

- Ak je počet neutrofilov pod 1 500/mm<sup>3</sup> a/alebo počet trombocytov pod 100 000/mm<sup>3</sup>, liečba sa má odložiť až do normalizácie ich počtu.
- Informácie o zvýšení dávky zo 60 na 80 mg/m<sup>2</sup> týždenne po treťom podaní: pozri časť 4.2.

Ak je pri podávaní dávky 80 mg/m<sup>2</sup> počet neutrofilov pod 500/mm<sup>3</sup> alebo bol viac než jedenkrát v rozmedzí 500 až 1 000/mm<sup>3</sup>, liečba sa má odložiť až do normalizácie ich počtu. Podanie sa má nielen odložiť, ale taktiež treba dávku znížiť na 60 mg/m<sup>2</sup> týždenne. Je možné opätovne zvýšiť dávku zo 60 na 80 mg/m<sup>2</sup> týždenne (pozri časť 4.2).

Počas klinických skúšaní, v ktorých sa liečba začala dávkou 80 mg/m<sup>2</sup>, vznikli u niekoľkých pacientov, vrátane pacientov so slabým výkonnostným stavom, závažné neutropenické komplikácie. Preto sa ako začiatková dávka odporúča 60 mg/m<sup>2</sup> a ak je dávka dobre tolerovaná, môže sa zvýšiť na 80 mg/m<sup>2</sup> tak, ako je to popísané v časti 4.2.

Ak sú u pacientov prítomné prejavy alebo príznaky poukazujúce na infekciu, musia podstúpiť bezodkladné vyšetrenie.

#### Osobitné opatrenia pri používaní

Osobitná obozretnosť je potrebná pri predpisovaní tohto lieku pacientom:

- s ischemickou chorobou srdca v anamnéze (pozri časť 4.8),
- so slabým výkonnostným stavom.

Vinorelbine Glenmark sa nemá podávať súbežne s rádioterapiou, ak ožarované pole zahŕňa pečeň.

Kombinácia tohto lieku a očkovacej látky proti žltej zimnici je špecificky kontraindikovaná a neodporúča sa podávať ho súbežne s ďalšími živými oslabenými očkovacími látkami (pozri časť 4.3).

Pri podávaní lieku Vinorelbine Glenmark sa musí postupovať obozretne v kombinácii so silnými inhibítormi alebo induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.5) a neodporúča sa podávať ho v kombinácii s fenytoínom (tak ako všetky cytotoxické lieky) a s itraconazolom (tak ako všetky alkaloidy z rodu Vinca).

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa sledovalo perorálne podávanie vinorelbínu v nasledujúcich dávkach:

- 60 mg/m<sup>2</sup> u 7 pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu < 1,5-násobok ULN a hodnota ALT a/alebo AST od 1,5- do 2,5-násobku ULN);
- 50 mg/m<sup>2</sup> u 6 pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu v rozmedzí 1,5- až 3-násobku ULN, a to bez ohľadu na hladiny ALT a AST).

Bezpečnosť a farmakokinetika vinorelbínu sa u týchto pacientov pri testovaných dávkach nezmenila.

Perorálne podávaný vinorelbín sa nesledoval u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, a preto sa jeho použitie u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.2, 5.2).

Keďže obličkami sa vylučuje iba malé množstvo liečiva, z farmakokinetického hľadiska nie je dôvod na zníženie dávky lieku Vinorelbine Glenmark u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 5.2).

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

##### **Kontraindikované súbežné použitie**

Očkovacia látka proti žltej zimnici: ako pri všetkých cytotoxických liekoch, riziko smrteľného systémového ochorenia vyvolaného očkovaním (pozri časti 4.3).

##### **Neodporúčané súbežné použitie**

Živé, oslabené očkovacie látky: (pre informácie o očkovacej látke proti žltej zimnici, pozri Kontraindikované súbežné použitie) ako pri všetkých cytotoxických liekoch, riziko vzniku potenciálne smrteľného systémového ochorenia vyvolaného očkovaním. Toto riziko sa zvyšuje u pacientov, ktorých imunitný systém už je potlačený v dôsledku základného ochorenia. Odporúča sa použiť inaktivovanú očkovaciu látku, ak taká existuje (napr. proti poliomyelitíde) (pozri časti 4.4).

Fenytoín: ako pri všetkých cytotoxických liekoch, riziko exacerbácie kŕčov následkom poklesu absorpcie fenytoínu v tráviacom trakte vyvolaného cytotoxickým liekom alebo straty účinnosti cytotoxického lieku v dôsledku zvýšenia hepatálneho metabolizmu vyvolaného fenytoínom.

Itraconazol: ako pri všetkých alkaloidoch z rodu Vinca, zvýšenie neurotoxicity alkaloidov z rodu Vinca v dôsledku poklesu ich hepatálneho metabolizmu.

##### **Súbežné použitie, ktoré treba zvážiť**

Cisplatina: pri podávaní vinorelbínu v kombinácii s cisplatinou počas niekoľkých cyklov liečby nedochádza k žiadnej vzájomnej farmakokinetickej interakcii. Avšak výskyt granulocytopenie súvisiacej s použitím vinorelbínu v kombinácii s cisplatinou bol vyšší než pri podávaní vinorelbínu v monoterapii.

Mitomycín C: zvýšené riziko vzniku bronchospazmov a dyspnoe, v zriedkavom prípade bola pozorovaná intersticiálna pneumonitída.

Cyklosporín, takrolimus: nadmerná imunosupresia s rizikom lymfoproliferácie.

Keďže alkaloidy z rodu Vinca sú známe ako substráty pre P-glykoproteín a keďže sa neuskutočnila špecifická štúdia, musí sa postupovať obozretne pri podávaní lieku Vinorelbine Glenmark v kombinácii so silnými modulátormi tohto membránového transportéra.

Kombinácia lieku Vinorelbine Glenmark a iných liekov so známym toxickým účinkom na kostnú dreň pravdepodobne zvyšuje myelosupresívne nežiaduce účinky.

Pri podávaní vinorelbínu v kombinácii s niekoľkými ďalšími chemoterapeutickými látkami (paklitaxel, docetaxel, kapecitabín a perorálny cyklofosfamid) nebola pozorovaná žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.

Keďže na metabolizme vinorelbínu sa podieľa hlavne CYP3A4, kombinácia so silnými inhibítormi tohto izoenzýmu (napr. s azolovými antimykotikami ako ketokonazol a itrakonazol) môže zvýšiť koncentrácie vinorelbínu v krvi a kombinácia so silnými induktormi tohto izoenzýmu (napr. s rifampicínom, fenytoínom) môže znížiť koncentrácie vinorelbínu v krvi.

Antiemetiká, ako napríklad 5HT<sub>3</sub> antagonisty (napr. ondansetrón, granisetrón), nemenia farmakokinetiku mäkkých kapsúl s obsahom vinorelbínu (pozri časť 4.4).

Súbežné intravenózne podávanie vinorelbínu a lapatinibu v jednej klinickej štúdií fázy I naznačilo zvýšený výskyt neutropénie stupňa 3/4. V tejto štúdií je odporúčaná dávka intravenózne formy vinorelbínu v trojtýždňovom režime dávkovania 1. deň a 8. deň 22,5 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s lapatinibom podávaným každý deň v dávke 1 000 mg. Tento typ kombinácie sa má podávať s opatrnosťou.

Antikoagulačná liečba: ako pri všetkých cytotoxických liekoch, frekvencia monitorovania INR (International Normalised Ratio, medzinárodný normalizovaný pomer) sa má zvýšiť pre potenciálne interakcie s perorálnymi antikoagulanciami a zvýšenú variabilitu zrážania krvi u pacientov s rakovinou.

Jedlo nemení farmakokinetiku vinorelbínu.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie je k dispozícii dostatok údajov o použití vinorelbínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryotoxicitu a teratogenitu (pozri časť 5.3). Na základe výsledkov štúdií na zvieratách a farmakologického účinku lieku existuje potenciálne riziko embryonálnych a fetálnych abnormalít.

Vinorelbine Glenmark sa preto nemá používať počas gravidity, pokiaľ individuálny očakávaný prínos zreteľne neprevažuje nad potenciálnym rizikom. Ak pacientka otehotnie počas liečby, má byť informovaná o rizikách pre nenarodené dieťa a má byť starostlivo sledovaná. Má sa zvážiť možnosť genetického poradenstva.

##### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a ďalšie 3 mesiace po liečbe.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa vinorelbín vylučuje do ľudského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa vylučovanie vinorelbínu do mlieka nesledovalo. Nie je možné vylúčiť riziko pre dojča, preto sa dojčenie musí pred začiatkom liečby liekom Vinorelbine Glenmark ukončiť (pozri časť 4.3).

##### Fertilita

Mužom liečeným liekom Vinorelbine Glenmark sa odporúča, aby nespodili dieťa počas liečby a minimálne 3 mesiace po liečbe. Pred začatím liečby sa má odporučiť konzervácia spermií kvôli riziku ireverzibilnej neplodnosti ako následku liečby vinorelbínom.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale na základe údajov o farmakodynamickom profile vinorelbín neovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov liečených vinorelbínom je však nutná obozretnosť vzhľadom na niektoré nežiaduce účinky tohto lieku: pozri časť 4.8.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Celková hlásená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov bola určená na základe klinických štúdií s 316 pacientmi (132 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc a 184 pacientiek s karcinómom prsníka), ktorým bol podávaný vinorelbín v odporúčanom režime (prvé tri podania dávky 60 mg/m<sup>2</sup>/týždeň a následne 80 mg/m<sup>2</sup>/týždeň).

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa orgánových systémov a frekvencie.

Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené v období po uvedení lieku na trh a z klinických štúdií boli doplnené podľa klasifikácie MedDRA s frekvenciou *neznáme*.

Reakcie boli popísané s použitím všeobecných kritérií toxicity Národného onkologického ústavu (*National Cancer Institute – NCI*).

Veľmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé	< 1/10 000
Neznáme	z dostupných údajov

#### **Nežiaduce účinky hlásené pri mäkkých kapsulách vinorelbínu:**

##### **Skúsenosti z obdobia pred uvedením lieku na trh:**

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek sú útlm kostnej drene spojený s neutropéniou, anémia a trombocytopénia, gastrointestinálna toxicita spojená s nauzeou, vracanie, hnačka, stomatitída a zápcha. Veľmi často boli taktiež hlásené únava a horúčka.

##### **Skúsenosti po uvedení lieku na trh:**

Mäkké kapsuly s obsahom vinorelbínu sa používajú v monoterapii alebo v kombinácii s ďalšími chemoterapeutikami ako cisplatina alebo kapecitabín.

Počas obdobia po uvedení lieku na trh sa zistilo, že najčastejšie ovplyvnené triedy orgánových systémov sú: poruchy krvi a lymfatického systému, poruchy gastrointestinálneho traktu a celkové poruchy a reakcie v mieste podania. Táto informácia je v zhode so skúsenosťami z obdobia pred uvedením lieku na trh.

#### **Infekcie a nákazy**

Veľmi časté:	bakteriálne, vírusové alebo mykotické infekcie bez neutropénie na rôznych miestach G1-4: 12,7 %; G3-4: 4,4 %.
Časté:	bakteriálne, vírusové alebo mykotické infekcie následkom útlmu kostnej drene a/alebo oslabenia imunitného systému (neutropenické infekcie) sú zvyčajne reverzibilné pri náležitej liečbe, neutropenická infekcia G3-4: 3,5 %.
Neznáme:	neutropenická sepsa, komplikovaná septikémia, niekedy smrteľná,

ťažká sepsa niekedy so zlyhaním iných orgánov,  
septikémia.

#### Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: útlm kostnej drene vedúci hlavne k neutropénii G1-4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G4: 25,9 % je reverzibilný a je toxickým účinkom limitujúcim dávku.  
leukopénia G1-4: 70,6 %; G3: 24,7 %; G4: 6 %,  
anémia G1-4: 67,4 %; G3-4: 3,8 %,  
trombocytopénia G1-2: 10,8 %.

Časté: neutropénia 4. stupňa spojená s horúčkou nad 38 °C vrátane febrilnej  
neutropénie: 2,8 %.

Neznáme: trombocytopénia G3-4,  
pancytopenia.

#### Poruchy endokrinného systému

Neznáme: syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).

#### Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté: anorexia G1-2: 34,5 %; G3-4: 4,1 %.

Neznáme: závažná hyponatriémia.

#### Psychické poruchy

Časté: insomniá G1-2: 2,8 %.

#### Poruchy nervového systému

Veľmi časté: neurosenzorické poruchy G1-2: 11,1 % sa obvykle obmedzovali na stratu  
šľachových reflexov a ojedinele boli závažné.

Časté: neuromotorické poruchy G1-4: 9,2 %; G3-4: 1,3 %,  
bolesť hlavy: G1-4: 4,1 %, G3-4: 0,6 %,  
závraty: G1-4: 6 %; G3-4: 0,6 %,  
poruchy vnímania chuti: G1-2: 3,8 %.

Menej časté: ataxia 3. stupňa: 0,3 %.

Neznáme: syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie.

#### Poruchy oka

Časté: poškodenie zraku G1-2: 1,3 %.

#### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: srdcové zlyhanie a dysrytmia srdca.

Neznáme: infarkt myokardu u pacientov so srdcovými ochoreniami v anamnéze alebo  
s rizikovými faktormi srdcových ochorení.

#### Poruchy ciev

Časté: arteriálna hypertenzia G1-4: 2,5 %; G3-4: 0,3 %.  
arteriálna hypotenzia G1-4: 2,2 %; G3-4: 0,6 %.

#### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: dyspnoe G1-4: 2,8 %; G3-4: 0,3 %.  
kašeľ: G1-2: 2,8 %.

Neznáme: pľúcna embólia.

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea G1-4: 74,7 %; G3-4: 7,3 %,  
vracanie G1-4: 54,7 %; G3-4: 6,3 %; podporná liečba napríklad perorálnymi  
setrónmi môže znížiť výskyt nauzey a vracania.  
hnačka G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7 %.



	anorexia G1-4: 38,6 %; G3-4: 4,1 %, stomatitída G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9 %, bolesť brucha: G1-4: 14,2 %, zápcha G1-4: 19 %; G3-4: 0,9 %. Predpísanie laxatív môže byť vhodné u pacientov, ktorí majú zápchu v predchádzajúcej anamnéze a/alebo ktorí podstupujú súbežnú liečbu morfiénom alebo mimetikami morfinového typu (pozri časť 4.4), žalúdočné poruchy: G1-4: 11,7 %.
Časté:	ezofagitída G1-3: 3,8 %; G3: 0,3 %, dysfágia: G1-2: 2,3 %.
Menej časté:	paralytický ileus G3-4: 0,9 % (výnimočne so smrteľným následkom). Liečba sa môže znovu začať po obnovení normálnej pohyblivosti čriev.
Neznáme:	gastrointestinálne krvácanie.

#### Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté:	poruchy funkcie pečene: G1-2: 1,3 %.
Neznáme:	prechodné zvýšenie vo funkčných pečeňových testoch G1-2.

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté:	môže sa vyskytnúť alopecia, zvyčajne mierneho charakteru G1-2: 29,4 %.
Časté:	kožné reakcie G1-2: 5,7 %.

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté:	artralgia vrátane bolesti čeľuste, myalgia G1-4: 7 %, G3-4: 0,3 %.
--------	---

#### Poruchy obličiek a močových ciest

Časté:	dyzúria G1-2: 1,6 %, ďalšie urogenitálne príznaky G1-2: 1,9 %.
--------	---

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté:	únavu/malátnosť G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5 %, horúčka G1-4: 13,0 %, G3-4: 12,1 %.
Časté:	bolesť vrátane bolesti v mieste nádoru G1-4: 3,8 %, G3-4: 0,6 %, trisačka: G1-2: 3,8 %.

#### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Veľmi časté:	úbytok telesnej hmotnosti G1-4: 25 %, G3-4: 0,3 %.
Časté:	prírastok telesnej hmotnosti G1-2: 1,3 %.

Pre intravenóznou formu vinorelbínu boli hlásené nasledujúce dodatočné nežiaduce reakcie: systémové alergické reakcie, ťažké parestézie, slabosť dolných končatín, poruchy srdcového rytmu, návaly horúčavy, periférny chlad, kolaps, angina pectoris, bronchospazmus, intersticiálna pneumopatia, pankreatitída, syndróm palmoplantárnej erytrodyzestézie.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

#### Príznaky

Predávkovanie mäkkými kapsulami lieku Vinorelbine Glenmark môže vyvolať hypopláziu kostnej drene niekedy spojenú s infekciou, horúčkou, paralytickým ileom a poruchami pečene.

### Urgentná liečba

Je potrebné prijať všeobecné podporné opatrenia spolu s transfúziou krvi, liečbou rastovými faktormi a širokospektrálnymi antibiotikami, pokiaľ to lekár považuje za nevyhnutné. Odporúča sa dôkladné sledovanie funkcie pečene.

### Antidotum

Nie je známe žiadne antidotum pri predávkovaní liekom Vinorelbine Glenmark.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Alkaloidy z rodu Vinca (zimozeleň) a ich analógy, ATC kód: L01CA04.

#### Mechanizmus účinku

Vinorelbine Glenmark je antineoplastický liek, ktorý patrí medzi alkaloidy z rodu Vinca. Na rozdiel od všetkých ostatných alkaloidov z rodu Vinca má vinorelbín zmenenú štruktúru jeho katarantínovej frakcie. Táto na molekulárnej úrovni pôsobí na dynamickú rovnováhu tubulínu v mikrotubulárnom systéme bunky. Inhibuje polymerizáciu tubulínu a prednostne sa viaže na mitotické mikrotubuly, pričom na axonálne mikrotubuly pôsobí až pri dosiahnutí vysokej koncentrácie. Jeho schopnosť špiralizovať tubulín je nižšia než pri vinkristíne.

Vinorelbine Glenmark blokuje mitózu vo fáze G2-M a spôsobuje usmrtenie bunky v interfáze alebo v nasledujúcom mitotickom delení.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť vinorelbínu u pediatrických pacientov neboli stanovené. Klinické údaje z dvoch štúdií fázy II s jednou liečebnou skupinou, v ktorých sa intravenózne vinorelbín podával 33 a 46 pediatrickým pacientom s rekurentnými solídnymi tumormi, vrátane rabdomyosarkómu, iného sarkómu mäkkých tkanív, Ewingovho sarkómu, liposarkómu, synoviálneho sarkómu, fibrosarkómu, karcinómu centrálného nervového systému, osteosarkómu a neuroblastómu, v dávkach 30 až 33,75 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň a 8. deň každé 3 týždne alebo jedenkrát týždenne počas 6 týždňov každých 8 týždňov, nepreukázali žiadnu významnú klinickú účinnosť. Profil toxicity bol podobný tomu, ktorý bol hlásený u dospelých pacientov (pozri časť 4.2).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické parametre vinorelbínu sa vyhodnocovali v krvi.

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa vinorelbín rýchlo absorbuje. Po podaní dávky 80 mg/m<sup>2</sup> sa T<sub>max</sub> dosahuje za 1,5 až 3 hodiny pri maximálnej koncentrácii v krvi (C<sub>max</sub>) približne 130 ng/ml. Absolútna biologická dostupnosť je približne 40 %. Súbežné požitie jedla neovplyvňuje expozíciu vinorelbínu.

Perorálne podanie dávky 60 a 80 mg/m<sup>2</sup> vedie k expozícii vinorelbínu v krvi, ktorá je porovnateľná s koncentráciou liečiva v krvi získanou po intravenóznom podaní dávky 25 a 30 mg/m<sup>2</sup>, v uvedenom poradí.

Krvná expozícia vinorelbínu sa zvyšuje úmerne dávke až do 100 mg/m<sup>2</sup>. Interindividuálna variabilita expozície je po intravenóznom a perorálnom podaní podobná.

#### Distribúcia

Rovnovážny distribučný objem je veľký, v priemere 21,2 l.kg<sup>-1</sup> (rozsah: 7,5 – 39,7 l.kg<sup>-1</sup>), čo svedčí o rozsiahlej tkanivovej distribúcii.

Väzba vinorelbínu na plazmatické bielkoviny je nízka (13,5 %). Naopak je dokázaná silná väzba na krvné bunky, obzvlášť na trombocyty (78 %).

Dochádza k významnej absorpcii vinorelbínu do pľúc, a to na základe vyhodnotenia chirurgických biopsií pľúc, ktoré preukázali koncentráciu až 300-násobne vyššiu, než je koncentrácia v sére. Vinorelbín sa nezistil v centrálnom nervovom systéme.

#### Biotransformácia

Všetky metabolity vinorelbínu sú tvorené izoformou CYP3A4 cytochrómov P450, okrem 4-O-deacetylvinorelbínu, ktorý je pravdepodobne tvorený karboxylesterázami. 4-O-deacetylvinorelbín je jediný aktívny metabolit a hlavný metabolit zistený v krvi.

Zistené neboli žiadne sulfátové ani glukuronidové konjugáty.

#### Eliminácia

Priemerný konečný polčas vinorelbínu je okolo 40 hodín. Klírens v krvi je vysoký, približuje sa prietoku krvi pečene, a je 0,72 l/h/kg (rozsah: 0,32 – 1,26 l/h/kg).

Vylučovanie obličkami je nízke (< 5 % podanej dávky) a tvorí ho hlavne pôvodná zlúčenina. Vylučovanie žľazou je najdôležitejšia cesta vylučovania a to tak nezmeneného vinorelbínu, ktorý predstavuje hlavnú zistenú zlúčeninu, ako aj jeho metabolitov.

#### Ďalšie osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek a pečene*

Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku vinorelbínu sa nesledoval. Zníženie dávky v prípade zníženej funkcie obličiek však nie je indikované, keďže obličkami sa vylučuje iba malé množstvo vinorelbínu.

Farmakokinetika perorálne podaného vinorelbínu nebola pozmenená po podaní 60 mg/m<sup>2</sup> u 7 pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu < 1,5-násobok ULN a hodnota ALT a/alebo AST od 1,5- do 2,5-násobku ULN) a 50 mg/m<sup>2</sup> u 6 pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (hodnota bilirubínu od 1,5- do 3-násobku ULN, a to bez ohľadu na hladiny ALT a AST).

Bezpečnosť a farmakokinetika vinorelbínu sa u týchto pacientov pri testovaných dávkach nezmenili.

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, a preto sa použitie lieku Vinorelbine Glenmark u týchto pacientov **neodporúča** (pozri časti 4.2, 4.4).

##### *Starší pacienti*

Štúdia s perorálnym vinorelbínom u starších pacientov (≥ 70 rokov) s NSCLC preukázala, že farmakokinetika vinorelbínu sa vplyvom veku nemení. Keďže sú však starší pacienti zraniteľnejší, je potrebná obozretnosť pri zvyšovaní dávky mäkkých kapsúl lieku Vinorelbine Glenmark (pozri časť 4.2).

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Preukázaná bola úzka súvislosť medzi krvnou expozíciou vinorelbínu a znížením počtu leukocytov alebo polymorfonukleárných leukocytov (PMN).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Vinorelbín vyvolal chromozómové poškodenia, ale v Amesovom teste nebol mutagénny.

Predpokladá sa, že vinorelbín môže u človeka spôsobovať mutagénne účinky (vyvolanie aneuploidie a polyploidie).

V štúdiách reprodukcie na zvieratách mal vinorelbín toxické účinky na embryo a plod, ktoré mali za následok letálne a teratogénne účinky.

U psov, ktorým sa podával vinorelbín v maximálnej tolerovanej dávke, sa nezistili žiadne hemodynamické účinky; zistilo sa iba niekoľko drobných, nevýznamných porúch repolarizácie tak, ako pri iných skúšaných alkaloidoch z rodu Vinca.

U primátov, ktorým sa podávali opakované dávky vinorelbínu počas 39 týždňov, sa nepozoroval žiaden účinok na kardiovaskulárny systém.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly:

Polyetylénglykol 400

Polysorbát 80 (E433)

Čistená voda

#### Obal kapsuly:

Želatína 160

Sorbitol, čiastočne dehydrovaný roztok (E420)

Oxid titaničitý (E171)

Čistená voda

Vinorelbine Glenmark 20 mg mäkké kapsuly: žltý oxid železitý (E172)

Vinorelbine Glenmark 30 mg mäkké kapsuly: červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v chladničke (2°C – 8°C).

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Papierová škatuľka obsahujúca PVC/PVDC-Al blister s detskou bezpečnostnou papierovou vrstvou.

Papierová škatuľka obsahujúca Al/Al blister.

Veľkosť balenia: 1 alebo 4 blistre, každý obsahujúci 1 mäkkú kapsulu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Vinorelbine Glenmark 20 mg: 44/0004/20-S

Vinorelbine Glenmark 30 mg: 44/0005/20-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. januára 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2023