

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VINORELBINE GLENMARK 20 mg měkké tobolky

VINORELBINE GLENMARK 30 mg měkké tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna měkká tobolka obsahuje vinorelbinum 20 mg (jako vinorelbini ditartras).

Jedna měkká tobolka obsahuje vinorelbinum 30 mg (jako vinorelbini ditartras).

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna měkká tobolka obsahující 20 mg vinorelbinu obsahuje 38,439 mg sorbitolu.

Jedna měkká tobolka obsahující 30 mg vinorelbinu obsahuje 59,850 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka

Vinorelbine Glenmark 20 mg měkká tobolka: oválná světle hnědá měkká tobolka o velikosti 11x7 mm.

Vinorelbine Glenmark 30 mg měkké tobolky: podlouhlá růžová měkká tobolka o velikosti 18x6 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Nenalobuněčný karcinom plic
- Lokálně pokročilý a metastazující karcinom prsu

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### **Dospělí pacienti**

*Při monoterapii* je doporučeno dávkování:

##### *První tři podání*

60 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu těla, podávané jednou týdně.

##### *Následující podávání*

Po třetím podání se doporučuje zvýšit dávku přípravku Vinorelbine Glenmark na 80 mg/m<sup>2</sup> jedenkrát týdně, s výjimkou pacientů, u kterých poklesl počet neutrofilů jednou pod hodnotu 500/mm<sup>3</sup> nebo vícekrát mezi hodnoty 500 a 1 000/mm<sup>3</sup> během prvních tří podání dávky 60 mg/m<sup>2</sup>.

Počet neutrofilů během prvních tří podání 60 mg/m <sup>2</sup> týdně	Neutrofilý >1000	Neutrofilý 500 a < 1000 (1 případ)	Neutrofilý 500 a < 1000 (2 případy)	Neutrofilý <500
Doporučená dávka od čtvrtého podání	80	80	60	60

#### Úprava dávky

Pro jakékoliv plánované podání dávky 80 mg/m<sup>2</sup>, je-li počet neutrofilů nižší než 500/mm<sup>3</sup> nebo vícekrát je mezi 500 a 1000/mm<sup>3</sup>, má být podání odloženo až do návratu k normě a dávka má být během následujících tří podání snížena z 80 na 60 mg/m<sup>2</sup> týdně.

Počet neutrofilů po čtvrtém podání 80 mg/m <sup>2</sup> týdně	Neutrofilý >1000	Neutrofilý 500 a < 1000 (1 případ)	Neutrofilý 500 a < 1000 (2 případy)	Neutrofilý <500
Doporučená dávka od příštího podání	80		60	

Je možné vrátit dávku ze 60 na 80 mg/m<sup>2</sup> týdně, jestliže počet neutrofilů neklesl pod 500/mm<sup>3</sup> nebo vícekrát mezi 500 a 1000/mm<sup>3</sup> během tří podání dávky 60 mg/m<sup>2</sup> podle dříve definovaných pravidel pro první tři podání.

**Pro kombinovanou léčbu** budou dávka a rozpis upraveny podle protokolu léčby.

Na základě klinických studií bylo prokázáno, že perorálně podávaná dávka 80 mg/m<sup>2</sup> odpovídá intravenózní dávce 30 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup> intravenózní dávce 25 mg/m<sup>2</sup>.

Toto je základ kombinované léčby, při které se pro zlepšení pacientova pohodlí střídá intravenózní a perorální forma podání.

K dispozici jsou tobolky různých sil (20 mg, 30 mg), aby se pro správnou dávku zvolila vhodná kombinace.

Následující tabulka uvádí dávku požadovanou pro vhodné rozsahy plochy povrchu těla (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

**Celková dávka nesmí nikdy překročit 120 mg týdně při dávce 60 mg/m<sup>2</sup> a 160 mg týdně při dávce 80 mg/m<sup>2</sup>, a to ani u pacientů s BSA ≥ 2 m<sup>2</sup>.**

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

Klinické zkušenosti nezaznamenaly žádné podstatné rozdíly u starších pacientů, pokud jde o odezvu, ačkoliv vyšší citlivost u některých starších pacientů nelze vyloučit. Věk nemění farmakokinetické vlastnosti vinorelbínu (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena a podání se tedy nedoporučuje (viz bod 5.1).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin < 1,5 x ULN, ALT a/nebo AST mezi 1,5 a 2,5 x ULN) lze přípravek Vinorelbine Glenmark podávat ve standardní dávce 60 mg/m<sup>2</sup> týdně.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin mezi 1,5 a 3 x ULN bez ohledu na hladinu ALT a AST) je třeba přípravek Vinorelbine Glenmark podávat v dávce 50 mg/m<sup>2</sup> týdně.

Podání přípravku Vinorelbine Glenmark pacientům s těžkou poruchou funkce jater **se nedoporučuje kvůli nedostatku údajů u této populace ke stanovení farmakokinetiky, účinnosti a bezpečnosti** (viz body 4.4, 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

S ohledem na nevýznamné vylučování ledvinami neexistuje farmakokinetické odůvodnění pro snížení dávky přípravku Vinorelbine Glenmark u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.4, 5.2).

#### Způsob podání

Vinorelbine Glenmark musí být podáván pouze perorální cestou.

Vinorelbine Glenmark se musí polykat celý a zapíjet vodou, bez žvýkání, vysávání nebo rozpuštění tobolky.

Doporučuje se podávat tobolku s jídlem.

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na vinorelbin a ostatní vinka alkaloidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Nemoci podstatně ovlivňující vstřebávání přípravku.
- Předchozí významná chirurgická resekce žaludku nebo tenkého střeva.
- Počet neutrofilů < 1500/mm<sup>3</sup> nebo těžká infekce - současná nebo nedávná (během 2 týdnů).
- Počet trombocytů < 100 000/mm<sup>3</sup>.
- Kojení (viz bod 4.6).
- Pacienti vyžadující dlouhodobou terapii kyslíkem.
- V kombinaci s vakcínou proti žluté zimnici (viz bod 4.5).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Zvláštní upozornění

Přípravek Vinorelbine Glenmark má předepsat lékař se zkušenostmi s používáním chemoterapie a s vybavením, které umožňuje monitorování cytotoxických léčivých přípravků.

Jestliže pacient neúmyslně tobolku rozžvýká nebo vysaje, je nutné vypláchnout ústa vodou nebo v ideálním případě fyziologickým roztokem, protože tekutina dráždí.

Jestliže je tobolka rozříznutá či rozlomená, její tekutý obsah je dráždivý, a proto může při kontaktu s kůží, sliznicí anebo s očima způsobit jejich poškození. Poškozené tobolky se nesmí polykat a musí být vráceny do lékárny nebo lékaři ke správné likvidaci. Jestliže dojde k jakémukoli kontaktu s obsahem, okamžitě omyjte místo důkladně vodou nebo v ideálním případě fyziologickým roztokem.

V případě zvracení během několika hodin po podání přípravku nikdy dávku neopakujte. Tento stav lze zmírnit podpůrnou léčbou, například podáním antagonistů 5HT<sub>3</sub> (např. ondansetron, granisetron) (viz bod 4.5).

Užití měkkých tobolek vede k vyššímu výskytu nauzey/zvracení než v případě intravenózního podání vinorelbínu.

Doporučuje se primární profylaxe antiemetiky a podání tobolek s jídlem, protože se prokázalo, že se sníží výskyt nauzey a zvracení (viz bod 4.2).

Pacienti, kteří dostávají souběžně morfinová nebo opioidní analgetika: doporučuje se podání projímadla a pečlivé sledování mobility střev. Předepisování laxativ může být vhodné u pacientů s anamnézou zácpy.

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy nemají užívat tento léčivý přípravek.

Během léčení je nutné provádět podrobná hematologická vyšetřování (určení hladiny hemoglobinu a leukocytů, neutrofilů a trombocytů v den každého nového podání přípravku).

Dávkování má být stanoveno podle hematologického stavu pacienta:

- Je-li počet neutrofilů nižší než 1500/mm<sup>3</sup> a/nebo počet trombocytů nižší než 100 000/mm<sup>3</sup>, má být léčba odložena až do návratu k normě.
- Pro zvýšení dávky z 60 na 80 mg/m<sup>2</sup> týdně po třetím podání viz bod 4.2.

Pro podání dávky 80 mg/m<sup>2</sup>, je-li počet neutrofilů nižší než 500/mm<sup>3</sup> nebo více než jednou je mezi 500 a 1000/mm<sup>3</sup>, má být podání nejen odloženo až do návratu k normě, ale dávka má být navíc snížena na 60 mg/m<sup>2</sup> týdně. Dávku je možné znovu zvýšit z 60 na 80 mg/m<sup>2</sup> týdně (viz bod 4.2).

Během klinických hodnocení, kdy léčba začala dávkou 80 mg/m<sup>2</sup>, se u několika pacientů objevily nadměrné neutropenické komplikace, a to včetně pacientů s celkově špatným stavem. Proto se doporučuje zahájit léčbu dávkou 60 mg/m<sup>2</sup> a zvýšit ji na 80 mg/m<sup>2</sup>, je-li dávka dobře snášena podle popisu v bodě 4.2.

Objeví-li se u pacientů známky nebo příznaky naznačující infekci, mají být urychleně vyšetřeni.

#### Zvláštní opatření pro použití:

Je nutné věnovat zvláštní péči při předepisování přípravku pacientům:

- s anamnézou ischemické choroby srdeční (viz bod 4.8),
- s celkově špatným stavem.

Přípravek Vinorelbine Glenmark nemá být podáván souběžně s radioterapií, jestliže oblast ozáření zahrnuje i játra.

Kombinace tohoto přípravku a očkovací látky proti žluté zimnici je specificky kontraindikovaná, nedoporučuje se ho podávat ani s jinými oslabenými živými vakcínami (viz bod 4.3).

Je třeba opatrnosti při kombinování přípravku Vinorelbine Glenmark a silných inhibitorů nebo induktorů CYP3A4 (viz bod 4.5), dále s fenytoinem (stejně jako všechny cytotoxické látky) a itrakonazolem (stejně všechny vinka alkaloidy).

Perorální vinorelbin byl zkoumán u pacientů s poruchou funkce jater při následujících dávkovacích:

- 60 mg/m<sup>2</sup> u 7 pacientů s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin < 1,5 x ULN a ALT a/nebo AST od 1,5 do 2,5 x ULN);
- 50 mg/m<sup>2</sup> u 6 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin mezi 1,5 a 3 x ULN, bez ohledu na hladinu ALT a AST).

Při sledovaných dávkovacích nedošlo u těchto pacientů ke změně bezpečnosti a farmakokinetických vlastností vinorelbinu.

Perorální vinorelbin nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, takže se u nich jeho použití **nedoporučuje** (viz body 4.1, 5.2).

S ohledem na nízkou úroveň vylučování ledvinami neexistuje farmakokinetické odůvodnění pro snížení dávky přípravku Vinorelbine Glenmark u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz body 4.2, 5.2).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### **Souběžné používání je kontraindikováno**

Vakcína proti žluté zimnici: jako u všech cytotoxických látek kvůli riziku fatálního generalizovaného onemocnění z vakcíny (viz bod 4.3).

##### **Souběžné používání se nedoporučuje**

Oslabené (atenuované) živé vakcíny: (pro vakcínu proti žluté zimnici viz Souběžné používání je kontraindikováno):

Jako u všech cytotoxických látek kvůli riziku generalizovaného onemocnění z vakcíny, potenciálně fatálního. Riziko je vyšší u pacientů, jejichž imunita je již oslabena základním onemocněním. Doporučuje se použít inaktivovanou vakcínu, je-li k dispozici (např. poliomyelitida) (viz bod 4.4).

Fenytoin: jako u všech cytotoxických přípravků existuje riziko exacerbace konvulzí z důvodu snížení absorpce fenytoinu v zažívacím traktu kvůli cytotoxickému přípravku, nebo snížení účinnosti cytotoxického přípravku vzhledem ke zvýšenému jaternímu metabolismu vyvolanému fenytoinem.

Itrakonazol: jako u všech vinka alkaloidů kvůli zvýšené neurotoxicitě vinka alkaloidů v důsledku snížení jejich jaterního metabolismu.

##### **Souběžné užívání, které je třeba zvážit**

Cisplatin: Neexistuje žádná vzájemná farmakokinetická interakce při kombinaci vinorelbinu s cisplatinou v průběhu několika léčebných cyklů. Nicméně výskyt granulocytopenie související s podáním vinorelbinu v kombinaci s cisplatinou byl ale vyšší, než v případě podání samotného vinorelbinu.

Mitomycin C: zvyšuje se riziko bronchospasmu a dušnosti, ve vzácných případech byla pozorována intersticiální pneumonitida.

Cyklosporin, takrolimus: nadměrná imunodeprese s rizikem lymfoproliferace.

Jelikož vinka alkaloidy jsou známé jako substrát pro P-glykoprotein a s ohledem na absenci konkrétní studie, je nutné postupovat obezřetně při kombinaci přípravku Vinorelbine Glenmark se silnými modulátory tohoto membránového transportéru.

Kombinace přípravku Vinorelbine Glenmark s jinými přípravky se známým toxickým účinkem na kostní dřeň pravděpodobně povede k exacerbaci myelosupresivních nežádoucích účinků.

Při kombinaci vinorelbinu s několika jinými chemoterapeutiky (paklitaxel, docetaxel, kapecitabin a perorální cyklofosfamid) nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

Jelikož se na metabolismu vinorelbinu podílí především CYP 3A4, mohla by kombinace se silnými inhibitory tohoto izoenzymu (např. azolová antimykotika, jako jsou ketokonazol, itraconazol) zvýšit koncentraci vinorelbinu v krvi a kombinace se silnými induktory tohoto izoenzymu (např. rifampicin, fenytoin) by mohla snížit jeho koncentraci v krvi.

Antiemetika, jako například antagonisté 5HT<sub>3</sub> (např. ondansetron, granisetron), nemění farmakokinetické vlastnosti měkkých tobolek vinorelbinu (viz bod 4.4).

Současné podávání vinorelbinu a lapatinibu v jedné klinické studii fáze I naznačilo zvýšenou incidenci neutropenie stupně 3/4. V této studii byla doporučená dávka intravenózní formy vinorelbinu v třítydenním schématu 1. den a 8. den 22,5 mg/m<sup>2</sup> při kombinaci s lapatinibem v dávce 1 000 mg podávaným každý den. Tento typ kombinace se musí podávat opatrně.

Antikoagulační léčba: Stejně jako u všech cytotoxických látek má být frekvence sledování INR (international normalized ratio) zvýšena kvůli možné interakci s perorálními antikoagulancii a zvýšené proměnlivosti srážlivosti u pacientů s rakovinou.

Jídlo nemění farmakokinetiku vinorelbinu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

O podávání vinorelbinu těhotným ženám není k dispozici dostatek údajů. Studie na zvířatech prokázaly embryotoxicitu a teratogenitu (viz bod 5.3). Na základě výsledků studií na zvířatech a farmakologického účinku léčivého přípravku existuje potenciální riziko embryonálních a fetálních abnormalit.

Přípravek Vinorelbine Glenmark se proto nesmí podávat v těhotenství, ledaže by individuální očekávaný přínos jasně převažoval nad potenciálními riziky. Pokud během léčby dojde k otěhotnění, je nutno pacientku informovat o rizicích pro nenarozené dítě a je nutno ji pečlivě sledovat. Má se zvážit možnost genetického poradenství.

##### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem ke genotoxickému potenciálu vinorelbinu (viz bod 5.3) mají ženy ve fertilním věku používat účinnou antikoncepci během léčby vinorelbinem a po dobu 7 měsíců po ukončení léčby.

Muži mají používat účinnou antikoncepci během léčby vinorelbinem a po dobu 4 měsíců po ukončení léčby.

Vzhledem k tomu, že vinorelbin je genotoxický, doporučuje se genetické poradenství také těm, kteří chtějí po léčbě počít dítě..

##### Kojení

Není známo, zda je vinorelbin vylučován do lidského mateřského mléka. Vylučování vinorelbinu do mléka nebylo ve studiích na zvířatech studováno. Riziko pro kojence nelze vyloučit, proto musí být kojení před zahájením léčby přípravkem Vinorelbine Glenmark ukončeno (viz bod 4.3).

##### Fertilita

Muži léčení přípravkem Vinorelbine Glenmark nemají během léčby a 4 měsíce po jejím ukončení počít dítě (viz bod 4.3). S ohledem na možnost ireverzibilní infertility v důsledku léčby vinorelbinem má být před zahájením léčby doporučena konzervace spermatu.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje, ale na základě farmakodynamického profilu vinorelbinu tuto schopnost neovlivňuje. Přesto je u pacientů léčených vinorelbinem nutné postupovat obezřetně s ohledem na některé nežádoucí účinky přípravku (viz bod 4.8).

## 4.8 Nežádoucí účinky

Celková pozorovaná četnost nežádoucích účinků byla stanovena na základě klinických studiích u 316 pacientů (132 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic a 184 pacientů s karcinomem prsu), kteří dostávali doporučené dávky vinorelbinu (první tři podané dávky po 60 mg/m<sup>2</sup> týdně, následované dávkou 80 mg/m<sup>2</sup> týdně).

Pozorované nežádoucí účinky jsou uvedeny v řazení podle tříd orgánových systémů a četnosti.

Další nežádoucí účinky získané sloučením údajů ze zkušeností po uvedení přípravku na trh a údajů z klinických studií byly doplněny podle klasifikace MedDRA a jejich četnost byla stanovena jako *není známo*.

Účinky byly popsány za použití společných kritérií toxicity NCI (národní institut pro rakovinu)

Velmi časté	≥1/10
Časté	≥1/100, <1/10
Méně časté	≥1/1,000, <1/100
Vzácné	≥1/10,000, <1/1,000
Velmi vzácné	<1/10,000
Není známo	z dostupných údajů nelze určit

### **Nežádoucí účinky hlášené po podání měkkých tobolek vinorelbinu:**

#### **Zkušenosti před uvedením přípravku na trh:**

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky přípravku jsou útlum kostní dřeně s neutropenií, anémií a trombocytopenií, gastrointestinální toxicita s nauzeou, zvracením, průjmem, stomatitidou a zácpou. Velmi často byla také hlášena únava a horečka.

#### **Zkušenosti po uvedení přípravku na trh:**

Měkké tobolky vinorelbinu se používají jako monoterapie nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutiky, jako je cisplatina nebo kapecitabin.

Mezi třídy orgánových systémů nejčastěji zasažené nežádoucími účinky na základě zkušeností po uvedení na trh patří: „Poruchy krve a lymfatického systému“, „Gastrointestinální poruchy“ a „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“. Tyto informace odpovídají zkušenostem před uvedením přípravku na trh.

#### **Infekce a infestace**

Velmi časté:	Bakteriální, virové nebo mykotické infekce bez neutropenie v různých místech G1-4: 12,7 %; G3-4: 4,4 %,
Časté:	Bakteriální, virové a mykotické infekce vyplývající z útlumu kostní dřeně a/nebo poškození imunitního systému (neutropenické infekce) jsou obvykle za použití vhodné léčby reverzibilní. Neutropenická infekce G3-4: 3,5 %
Není známo:	Neutropenická sepse Komplikovaná septikemie, někdy fatální Závažná sepse někdy spojená s orgánovým selháním Septikemie

#### **Poruchy krve a lymfatického systému**

Velmi časté:	Útlum kostní dřeně vedoucí zejména k neutropenii G1-4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G 4: 25,9 %, je reverzibilní a je limitujícím faktorem podávané dávky. Leukopenie G1-4: 70,6 %; G3: 24,7 %; G4: 6 %, Anémie G1-4: 67,4 %; G3-4: 3,8 %, Trombocytopenie G1-2: 10,8 %,
Časté:	G4: Neutropenie související s horečkou vyšší než 38 °C, včetně febrilní neutropenie: 2,8 %.

Není známo: Trombocytopenie G3-4  
Pancytopenie

#### Endokrinní poruchy

Není známo: Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)

#### Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: Anorexie G1-2: 34,5 %; G3-4: 4,1 %

Není známo: Těžká hyponatremie

#### Psychiatrické poruchy

Časté: Insomnie G1-2: 2,8 %

#### Poruchy nervového systému

Velmi časté: Neurosenzorické poruchy G1-2: 11,1 % byly obecně omezeny na ztrátu šlachových reflexů a zřídka byly závažné.

Časté: Neuromotorické poruchy G1-4: 9,2%; G3-4: 1,3 %.

Bolest hlavy: G1-4: 4,1 %, G3-4: 0,6 %.

Závratě: G1-4: 6 %; G3-4: 0,6 %.

Poruchy chuti: G1-2: 3,8 %.

Méně časté: Ataxie 3. stupně: 0,3 %,

Není známo: Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie

#### Poruchy oka

Časté: Postižení zraku G1-2: 1,3 %

#### Srdeční poruchy

Méně časté: Srdeční selhání a srdeční dysrytmie

Není známo: Infarkt myokardu u pacientů s anamnézou srdečních obtíží nebo rizikovými faktory pro onemocnění srdce.

#### Cévní poruchy:

Časté: Arteriální hypertenze G1-4: 2,5 %; G3-4: 0,3 %;

Arteriální hypotenze G1-4: 2,2 %; G3-4: 0,6 %

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

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

Kašel: G1-2: 2,8 %

Není známo: Plicní embolie

#### Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Nauzea: G1-4: 74,7 %; G3-4: 7,3 %;

Zvracení G1-4: 54,7 %; G 3-4: 6,3 %; podpůrná léčba (ondasetron) může snížit výskyt nauzey a zvracení (viz bod 4.4)

Průjem G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7 %;

Stomatitida G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9 %,

Bolest břicha: G1-4: 14,2 %

Zácpa G1-4: 19 %; G3-4: 0,9 % Předepsání laxativ může být vhodné u pacientů s anamnézou zácpy a/nebo pacientů, kteří jsou současně léčeni opioidními analgetiky (viz bod 4.4).

Žaludeční poruchy: G1-4: 11,7 %

Časté: Ezofagitida G1-3: 3,8 %; G3: 0,3 %

Dysfagie: G1-2: 2,3 %

Méně časté: Paralytický ileus G3-4: 0,9 % [výjimečně může být fatální], v léčbě lze pokračovat po obnovení běžné peristaltiky

Není známo: Gastrointestinální krvácení

#### Poruchy jater a žlučových cest

Časté: Jaterní poruchy: G1-2: 1,3 %

Není známo: Přechodné zvýšení funkčních jaterních testů G1-2

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: Může se objevit obvykle mírná alopecie G1-2: 29,4 %.

Časté: Kožní reakce G1-2: 5,7 %

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: Artralgie včetně bolesti čelisti

Myalgie G 1-4: 7 %, G3-4: 0,3 %

#### Poruchy ledvin a močových cest

Časté: Dysurie G1-2: 1,6 %

Jiné urogenitální symptomy G1-2: 1,9 %

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Únava/malátnost G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5 %;

Horečka G 1-4: 13,0 %, G3-4: 12,1 %

Časté: Bolest, včetně bolesti v místě nádoru G 1-4: 3,8 %, G3-4: 0,6 %.

Zimnice: G1-2: 3,8 %

#### Vyšetření:

Velmi časté: Úbytek tělesné hmotnosti G1-4: 25 %, G3-4: 0,3 %

Časté: Přírůstek tělesné hmotnosti G1-2: 1,3 %

U intravenózní formy vinorelbinu byly hlášeny následující další nežádoucí účinky: systémové alergické reakce, těžké parestezie, slabost dolních končetin, poruchy srdečního rytmu, zrudnutí, periferní chlad, kolaps, angina pectoris, bronchospasmus, intersticiální pneumopatie, pankreatitida, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, syndrom akutní respirační tísně.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Předávkování měkkými tobolkami přípravku Vinorelbine Glenmark může mít za následek hypoplazii kostní dřene, někdy spojenou s infekcí, horečkou a paralytickým ileem a jaterními poruchami.

### Léčba

Podle rozhodnutí lékaře mají být dle nutnosti zahájena obecná podpůrná opatření společně s aplikací krevní transfuze, růstových faktorů a léčbou širokospektrálními antibiotiky.

Doporučuje se podrobně sledovat funkce jater.

### Antidotum

Není známo žádné antidotum při předávkování přípravkem Vinorelbine Glenmark.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Vinka alkaloidy a analoga, ATC kód: L01CA04

#### Mechanismus účinku

Přípravek Vinorelbine Glenmark je cytostatikum ze skupiny vinka alkaloidů. Na rozdíl od všech ostatních vinka alkaloidů byla u vinorelbinu modifikována struktura jeho katarantinové frakce. Ta působí na molekulární úrovni na dynamickou rovnováhu tubulinu v mikrotubulárním ústrojí buňky. Inhibuje polymerizaci tubulinu a přednostně se spojuje s mitotickými mikrotubuly, přičemž na axonální mikrotubuly působí až při dosažení vysoké koncentrace. Navození spiralizace tubulinu je nižší než u vinkristinu.

Vinorelbine Glenmark blokuje mitózu ve fázi G2-M, způsobuje usmrcení buňky v interfázi nebo ve fázi následující mitózy.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vinorelbinu u dětských pacientů nebyla stanovena. Klinické údaje ze dvou studií fáze II s využitím intravenózního vinorelbinu u 33 a 46 dětských pacientů s rekurentními solidními nádory, včetně rhabdomyosarkomu, jiného sarkomu měkké tkáně, Ewingova sarkomu, liposarkomu, synoviálního sarkomu, fibrosarkomu, karcinomu centrálního nervového systému, osteosarkomu, neuroblastomu, při dávkách 30 až 33,75 mg/m<sup>2</sup> v den 1 a den 8 každé 3 týdny nebo jednou týdně po dobu 6 týdnů každých 8 týdnů neukazují na žádnou významnou klinickou účinnost. Profil toxicity byl podobný profilu u dospělých pacientů (viz bod 4.2).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické parametry vinorelbinu byly hodnoceny v krvi.

#### Absorpce

Po perorálním podání je vinorelbin rychle absorbován. Po podání dávky 80 mg/m<sup>2</sup> je T<sub>max</sub> dosaženo za 1,5 až 3 hodiny při maximální plazmatické koncentraci krve (C<sub>max</sub>) přibližně 130 ng/ml.

Absolutní biologická dostupnost je přibližně 40%. Současný příjem potravy neovlivňuje expozici vinorelbinu.

Perorálně podaná dávka 60 a 80 mg/m<sup>2</sup> vede k expozici vinorelbinu v krvi, která je srovnatelná s podáním 25 respektive 30 mg/m<sup>2</sup> intravenózně.

Krevní expozice vinorelbinu se zvyšuje poměrně s dávkou až do hodnoty 100 mg/m<sup>2</sup>. Interindividuální variabilita expozice je podobná při intravenózním i perorálním podání.

#### Distribuce

Objem distribuce v ustáleném stavu je velký, v průměru 21,2 l.kg<sup>-1</sup> (rozsah: 7,5 - 39,7 l.kg<sup>-1</sup>), což

ukazuje na rozsáhlou distribuci v tkáních.

Vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (13,5 %). Naopak je prokázána silná vazba vinorelbinu na krvinky, zvláště pak na trombocyty (78 %).

V plicích dochází ke značnému vychytávání vinorelbinu, což bylo zjištěno při chirurgické biopsii plic, která ukázala koncentraci až 300krát vyšší než v séru. Vinorelbin nebyl nalezen v centrálním nervovém systému.

#### Biotransformace

Všechny metabolity vinorelbinu vytváří izoforma CYP 3A4 cytochromů P450, s výjimkou 4-O-deacetylvinorelbinu, který je pravděpodobně vytvářen karboxylesterázou. 4-O-deacetylvinorelbin je jediným aktivním metabolitem a hlavním metabolitem v krvi.

Nejsou zjištěny konjugáty sulfátu ani glukuronidu.

#### Eliminace

Průměrný terminální poločas eliminace vinorelbinu je asi 40 hodin. Krevní clearance je vysoká a blíží se průtoku krve v játrech, činí 0,72 l/h/kg (rozsah: 0,32-1,26 l/h/kg).

Eliminace ledvinami je nízká (< 5 % podané dávky) a zahrnuje většinou mateřskou sloučeninu. Hlavním způsobem eliminace je biliární exkrece, a to jak v případě nezměněného vinorelbinu, který je hlavní získanou sloučeninou, tak i jeho metabolitů.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Porucha funkce ledvin a jater:*

Účinky ledvinové dysfunkce na farmakokinetické vlastnosti vinorelbinu nebyly zkoumány. V případě poruchy funkce ledvin však není indikováno snížení dávky vinorelbinu s ohledem na nízkou úroveň eliminace ledvinami.

Farmakokinetické vlastnosti po perorálním podání vinorelbinu se nezměnily po podání dávky 60 mg/m<sup>2</sup> 7 pacientům s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin < 1,5 x ULN a ALT a/nebo AST od 1,5 do 2,5 x ULN) a 50 mg/m<sup>2</sup> 6 pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin od 1,5 do 3 x ULN, bez ohledu na hladinu ALT a AST).

Bezpečnost a farmakokinetika vinorelbinu se u testovaných dávek u těchto pacientů nezměnila.

Nejsou k dispozici údaje pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater, takže se u nich použití přípravku Vinorelbine Glenmark **nedoporučuje** (viz body 4.2, 4.4).

##### *Starší pacienti*

Studie perorálního vinorelbinu u starších pacientů (70 let) s NSCLC ukázala, že farmakokinetické vlastnosti vinorelbinu nejsou věkem ovlivněny. Jelikož organismus starších pacientů je slabý, má se u této skupiny postupovat obezřetně se zvyšováním dávky přípravku Vinorelbine Glenmark ve formě měkkých tobolek (viz bod 4.2).

#### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Mezi expozicí v krvi a úbytkem leukocytů nebo PMN (polymorfonukleárních leukocytů) byla prokázána úzká souvislost.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Vinorelbin způsobil změny chromozomů, ale při Amesově testu nebyl mutagenní.

Předpokládá se, že vinorelbin může vést u člověka k mutagenním účinkům (vyvolání aneuploidie a polyploidie).

V reprodukčních studiích na zvířatech byl vinorelbin embry- i fetoletální a teratogenní.

U psů dostávajících vinorelbin v maximální tolerované dávce nebyly zjištěny žádné hemodynamické účinky; bylo pozorováno jen menší, nevýznamné poškození repolarizace, stejně jako u ostatních zkoušených vinka alkaloidů. U primátů, kteří dostávali opakované dávky vinorelbinu po dobu 39 týdnů, nebyl pozorován žádný vliv na kardiovaskulární systém.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky:

Polyethylenglykol 400

Polysorbát 80 (E 433)

Čištěná voda

#### Tobolka:

Želatina 160

Tekutý částečně dehydratovaný sorbitol (E 420)

Oxid titaničitý (E 171)

Čištěná voda

Vinorelbine Glenmark 20 mg měkké tobolky: Žlutý oxid železitý (E 172)

Vinorelbine Glenmark 30 mg měkké tobolky: Červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Krabička obsahující PVC/PVDC/Al blistr s bezpečnostní papírovou vrstvou odolnou proti otevření dětmi.

Krabička obsahující Al/Al blistr.

Velikost balení: 1 nebo 4 blistry, z nichž každý obsahuje 1 měkkou tobolku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.,

Hvězdova 1716/2b,

140 78 Praha 4,

Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Vinorelbine Glenmark 20 mg: 44/295/19-C

Vinorelbine Glenmark 30 mg: 44/296/19-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. 1. 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 6. 2025