

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vinorelbina Glenmark 20 mg cápsulas blandas EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene 20 mg de vinorelbina (como tartrato).

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula blanda de 20 mg de vinorelbina contiene 38,439 mg de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda

Vinorelbina Glenmark 20 mg cápsulas blandas: Cápsula blanda ovalada, color marrón claro, con un tamaño de 11 x 7 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

- Cáncer de pulmón no microcítico
- Cáncer de mama localmente avanzado y metastásico

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

##### **Pacientes adultos**

*Como agente único*, la posología recomendada es:

##### *Primeras tres administraciones:*

60 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados una vez por semana.

##### *Siguientes administraciones:*

Después de la tercera administración, se recomienda aumentar la dosis de Vinorelbina Glenmark a 80 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana, excepto en aquellos pacientes cuyo recuento de neutrófilos haya descendido una vez por debajo de 500/mm<sup>3</sup>, o se sitúe más de una vez entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup>, durante las tres primeras administraciones de 60 mg/m<sup>2</sup>.

Recuento de neutrófilos/mm <sup>3</sup> durante las tres primeras administraciones de 60 mg/m <sup>2</sup> /semana	Neutrófilos >1.000	Neutrófilos ≥500 <1.000 (1 episodio)	Neutrófilos ≥500 < 1.000 (2 episodios)	Neutrófilos <500
--	--------------------	--------------------------------------	--	------------------

Dosis recomendada a partir de la 4ª administración	80	80	60	60
--	----	----	----	----

### Modificación de la dosis

Para cualquier administración que se planifique administrar a 80 mg/m<sup>2</sup>, si el recuento de neutrófilos es inferior a 500/mm<sup>3</sup> o más de una vez entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup>, la administración debe retrasarse hasta la recuperación y la dosis debe reducirse de 80 a 60 mg/m<sup>2</sup> por semana durante las 3 siguientes administraciones.

Recuento de neutrófilos más allá de la cuarta administración de 80 mg/m <sup>2</sup> /semana	Neutrófilos >1.000	Neutrófilos ≥500 <1.000 (1 episodio)	Neutrófilos ≥500 < 1.000 (2 episodios)	Neutrófilos <500
Dosis recomendada a partir de la siguiente administración	80		60	

Es posible volver a aumentar la dosis de 60 a 80 mg/m<sup>2</sup> por semana si el recuento de neutrófilos no cayó por debajo de 500/mm<sup>3</sup> o más de una vez entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup> durante 3 administraciones administradas a 60 mg/m<sup>2</sup> de acuerdo con las reglas previamente definidas para las 3 primeras administraciones.

**Para regímenes combinados**, la dosis y el horario se adaptarán al protocolo de tratamiento.

Según estudios clínicos, se demostró que la dosis oral de 80 mg/m<sup>2</sup> corresponde a 30 mg/m<sup>2</sup> de la forma i.v. y de 60 mg/m<sup>2</sup> a 25 mg/m<sup>2</sup>.

Esta ha sido la base para los regímenes combinados que alternan formas i.v. y orales que mejoran la comodidad del paciente.

Se encuentran disponibles cápsulas de diferentes concentraciones (20, 30, 80 mg) para elegir la combinación adecuada para la dosis correcta.

La siguiente tabla muestra la dosis requerida para los rangos apropiados de área de superficie corporal (ASC).

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

**Incluso para pacientes con SC ≥ 2 m<sup>2</sup>, la dosis total nunca debe exceder los 120 mg por semana a 60 mg/m<sup>2</sup> y 160 mg por semana a 80 mg/m<sup>2</sup>**

## Poblaciones especiales

### Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica no ha detectado diferencias significativas entre los pacientes de edad avanzada con respecto a la tasa de respuesta, aunque no se puede excluir una mayor sensibilidad en algunos de estos pacientes. La edad no modifica la farmacocinética de vinorelbina (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y, por lo tanto, no se recomienda su administración (ver sección 5.1).

#### *Insuficiencia hepática*

Vinorelbina Glenmark se puede administrar a la dosis estándar de 60 mg/m<sup>2</sup>/semana en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina <1,5 x ULN, y ALT y/o AST entre 1,5 y 2,5 x ULN).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina entre 1,5 y 3 x ULN, independientemente del nivel de ALT y AST), Vinorelbina Glenmark debe administrarse a una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>/semana.

**No se recomienda** la administración de Vinorelbina en pacientes con insuficiencia hepática grave **porque no hay datos suficientes en esta población para determinar la farmacocinética, la eficacia y la seguridad** (ver secciones 4.4, 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

Debido a la menor excreción renal, no existe una justificación farmacocinética para reducir la dosis de Vinorelbina Glenmark en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.4, 5.2).

#### *Forma de administración*

Vinorelbina Glenmark debe administrarse estrictamente por vía oral.

Vinorelbina Glenmark debe tragarse entero con agua, sin masticar, chupar o disolver la cápsula.

Se recomienda administrar la cápsula con algo de comida.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a vinorelbina, a otros alcaloides de la vinca o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Enfermedad que afecte de manera significativa a la absorción
- Antecedentes de resección quirúrgica significativa del estómago o del intestino delgado.
- Recuento de neutrófilos < 1500/mm<sup>3</sup> o infección grave, actual o reciente (en periodo de 2 semanas)
- Recuento de plaquetas <100,000/mm<sup>3</sup>
- Insuficiencia hepática grave
- Embarazo: ver sección 4.6
- Lactancia (ver sección 4.6)
- Pacientes que requieren oxigenoterapia crónica.
- En combinación con la vacuna contra la fiebre amarilla (ver sección 4.5).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Advertencias especiales

Vinorelbina Glenmark debe ser prescrito por un médico con experiencia en el uso de quimioterapia con instalaciones para la monitorización de fármacos citotóxicos.

Si el paciente mastica o chupa la cápsula por error, el líquido es irritante. Proceda a los enjuagues bucales con agua o preferiblemente con una solución salina normal.

En el caso de que la cápsula se corte o dañe, el contenido líquido es irritante y, por lo tanto, puede causar daños si entra en contacto con la piel, la mucosa o los ojos. Las cápsulas dañadas no deben tragarse y deben

devolverse a la farmacia o al médico para que se destruyan adecuadamente. Si se produce algún contacto, debe realizarse un lavado a fondo inmediato con agua o preferiblemente con solución salina normal.

En el caso de vómitos dentro de unas pocas horas después de la ingesta de medicamentos, no vuelva a administrar. El tratamiento de soporte, como los antagonistas de 5HT<sub>3</sub> (por ejemplo, ondansetrón, granisetron) puede reducir la aparición de este (ver sección 4.5).

La cápsula blanda de vinorelbina se asocia con una mayor incidencia de náuseas / vómitos que la formulación intravenosa. Se recomienda la profilaxis primaria con antieméticos y la administración de cápsulas con algo de alimento, ya que también se ha demostrado que reduce la incidencia de náuseas y vómitos (ver sección 4.2).

Pacientes que reciben morfina o analgésicos opioides concomitantes: se recomiendan laxantes y un control cuidadoso de la movilidad intestinal. La prescripción de laxantes puede ser apropiada en pacientes con antecedentes de estreñimiento.

Debido al contenido de sorbitol, los pacientes con problemas hereditarios raros con intolerancia a la fructosa no deben tomar las cápsulas.

Se debe realizar una estrecha vigilancia hematológica durante el tratamiento (determinación del nivel de hemoglobina y los recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas en el día de cada nueva administración).

La dosificación debe estar determinada por el estado hematológico:

- Si el recuento de neutrófilos es inferior a  $1500/\text{mm}^3$  y/o si el recuento de plaquetas es inferior a  $100.000/\text{mm}^3$ , el tratamiento debe retrasarse hasta su recuperación.
- Para la escalada de dosis de  $60$  a  $80 \text{ mg/m}^2$  por semana, después de la tercera administración: ver sección 4.2.

Para las tomas administradas a  $80 \text{ mg/m}^2$ , si el recuento de neutrófilos es inferior a  $500/\text{mm}^3$  o más de una vez entre  $500$  y  $1000/\text{mm}^3$ , el tratamiento debe retrasarse hasta su recuperación. La administración no solo debe retrasarse sino también reducirse a  $60 \text{ mg/m}^2$  por semana. Es posible volver a escalar la dosis de  $60$  a  $80 \text{ mg/m}^2$  por semana (ver sección 4.2).

Durante los ensayos clínicos en los que se iniciaron tratamientos a  $80 \text{ mg/m}^2$ , algunos pacientes desarrollaron complicaciones neutropénicas excesivas, incluidos aquellos con un estado funcional deficiente. Por lo tanto, se recomienda que la dosis inicial sea de  $60 \text{ mg/m}^2$  a  $80 \text{ mg/m}^2$  si la dosis se tolera como se describe en la sección 4.2.

Si los pacientes presentan signos o síntomas que sugieran infección, se debe realizar una investigación inmediata.

#### Precauciones especiales de uso

Se debe tener especial cuidado al prescribir a los pacientes con:

- historial de cardiopatía isquémica (ver sección 4.8)
- estado funcional deficiente

Vinorelbina Glenmark no debe administrarse concomitantemente con radioterapia si el campo de tratamiento incluye el hígado.

Este producto está específicamente contraindicado con la vacuna contra la fiebre amarilla y no se recomienda su uso concomitante con otras vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.3).

Se debe tener precaución al combinar Vinorelbina Glenmark e inhibidores fuertes o inductores de CYP3A4 (ver sección 4.5), y no se recomienda su combinación con fenitoína (como todos los citotóxicos) y con itraconazol (como todos los alcaloides de la vinca).

La vinorelbina oral se ha estudiado en pacientes con trastorno hepático en las siguientes dosis:

-60 mg/m<sup>2</sup> en 7 pacientes con trastorno hepático leve (bilirrubina <1,5 x ULN, y ALT y/o AST entre 1,5 y 2,5 x ULN);

-50 mg/m<sup>2</sup> en 6 pacientes con trastorno hepático moderado (bilirrubina entre 1,5 y 3 x ULN, independientemente del nivel de ALT y AST).

La seguridad y la farmacocinética de vinorelbina no se modificaron en estos pacientes a las dosis probadas.

La vinorelbina oral no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que el uso en estos pacientes está contraindicado (ver secciones 4.2, 5.2).

Como el nivel de excreción renal es bajo, no existe una razón farmacocinética para reducir la dosis de Vinorelbina Glenmark en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 5.2).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### **Uso concomitante contraindicado**

Vacuna contra la fiebre amarilla: al igual que con todos los citotóxicos, existe el riesgo de enfermedad generalizada fatal con la vacuna (ver sección 4.3).

##### **Uso concomitante no recomendado**

Vacunas atenuadas vivas: (para la vacuna contra la fiebre amarilla, ver el uso concomitante contraindicado) como con todos los citotóxicos, riesgo de enfermedad generalizada de la vacuna, posiblemente mortal. Este riesgo aumenta en pacientes ya inmunodeprimidos por su enfermedad subyacente. Se recomienda usar una vacuna inactivada cuando exista una (por ejemplo, poliomielitis) (ver sección 4.4).

Fenitoína: como con todos los citotóxicos, el riesgo de exacerbación de convulsiones se debe a la disminución de la absorción digestiva de fenitoína por el fármaco citotóxico o la pérdida de eficacia del fármaco citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por la fenitoína.

Itraconazol: como con todos los alcaloides de la vinca, el aumento de la neurotoxicidad de los alcaloides de la vinca debido a la disminución de su metabolismo hepático.

##### **Uso concomitante a tener en cuenta**

Cisplatino: No hay interacción farmacocinética mutua cuando se combina vinorelbina con cisplatino durante varios ciclos de tratamiento. Sin embargo, la incidencia de granulocitopenia asociada con el uso de vinorelbina en combinación con cisplatino es mayor que la asociada con vinorelbina como agente único.

Mitomicina C: el riesgo de broncoespasmo y disnea aumenta, en casos raros se observó una neumonitis intersticial.

Ciclosporina, tacrolimus: inmunodepresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Como los alcaloides de la vinca se conocen como sustratos para la glicoproteína P, y en ausencia de un estudio específico, se debe tener cuidado al combinar Vinorelbina Glenmark con moduladores fuertes de este transportador de membrana.

La combinación de Vinorelbina Glenmark con otros medicamentos con toxicidad conocida en la médula ósea es probable que exacerbe los efectos adversos mielosupresores.

No se observó interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se combinó vinorelbina con otros agentes quimioterapéuticos (paclitaxel, docetaxel, capecitabina y ciclofosfamida oral).

Como el CYP3A4 participa principalmente en el metabolismo de la vinorelbina, la combinación con inhibidores fuertes de esta isoenzima (por ejemplo, antifúngicos azólicos como el ketoconazol y el itraconazol) podría aumentar las concentraciones sanguíneas de vinorelbina y la combinación con fuertes inductores de esta isoenzima (por ejemplo, rifampicina, fenitoína) podría disminuir las concentraciones sanguíneas de vinorelbina.

Los fármacos antieméticos como los antagonistas de 5HT<sub>3</sub> (por ejemplo, ondansetrón, granisetron) no modifican la farmacocinética de las cápsulas blandas de vinorelbina (ver sección 4.4).

Se ha sugerido un aumento de la incidencia de neutropenia de grado 3/4 cuando se asociaron vinorelbina por vía intravenosa y lapatinib en un estudio clínico de fase I. En este estudio, la dosis recomendada de vinorelbina en forma intravenosa en un esquema de tratamiento de 3 semanas el día 1 y el día 8 fue de 22,5 mg/m<sup>2</sup> cuando se combinó con 1.000 mg diarios de lapatinib. Este tipo de combinación debe administrarse con precaución.

Tratamiento anticoagulante: al igual que con todos los citotóxicos, la frecuencia de monitorización del INR (International Normalised Ratio) debe incrementarse debido a la posible interacción con los anticoagulantes orales y la mayor variabilidad de la coagulación en pacientes con cáncer.

Los alimentos no modifican la farmacocinética de vinorelbina.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos suficientes disponibles sobre el uso de vinorelbina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado embriotoxicidad y teratogenicidad (ver sección 5.3). Sobre la base de los resultados de los estudios en animales y la acción farmacológica del medicamento, existe un riesgo potencial de anomalías embrionarias y fetales.

Por lo tanto, Vinorelbina Glenmark no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que el beneficio individual esperado supere claramente los riesgos potenciales. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, el paciente debe ser informado sobre los riesgos para el feto y debe ser vigilado cuidadosamente. Se debe considerar la posibilidad de asesoramiento genético.

### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 3 meses después del tratamiento.

### Lactancia

Se desconoce si la vinorelbina se excreta en la leche materna humana. La excreción de vinorelbina en la leche no se ha estudiado en estudios con animales. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante, por lo que debe interrumpirse la lactancia antes de comenzar el tratamiento con Vinorelbina Glenmark (ver sección 4.3).

### Fertilidad

Se aconseja a los hombres que reciben tratamiento con Vinorelbina Glenmark que no engendren a un niño durante y, como mínimo, hasta 3 meses después del tratamiento. Antes del tratamiento, se debe buscar asesoramiento para conservar el esperma debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como consecuencia del tratamiento con vinorelbina.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero sobre la base del perfil farmacodinámico, la vinorelbina no afecta la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, es necesario tener precaución en pacientes tratados con vinorelbina que tengan en cuenta algunos efectos adversos del medicamento: ver sección 4.8.

## **4.8 Reacciones adversas**

La frecuencia general reportada de reacciones adversas se determinó a partir de estudios clínicos en 316 pacientes (132 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y 184 pacientes con cáncer de mama) que recibieron el régimen recomendado de vinorelbina (las tres primeras administraciones a 60 mg/m<sup>2</sup>/semana) seguido de 80mg/m<sup>2</sup>/semana.

Las reacciones adversas informadas se enumeran a continuación, por sistemas de órganos y por frecuencia.

Se han agregado reacciones adversas adicionales de la experiencia post-comercialización según la clasificación MedDRA con la frecuencia *No conocida*.

Las reacciones se describieron utilizando los criterios de toxicidad comunes del NCI.

Muy frecuente  $\geq 1 / 10$

Frecuente  $\geq 1 / 100, < 1 / 10$

Poco frecuente  $\geq 1 / 1.000, < 1 / 100$

Rara  $\geq 1 / 10,000, < 1 / 1,000$

Muy rara  $< 1 / 10,000$

No conocida

### **Reacciones adversas notificadas con la cápsula blanda de vinorelbina:**

#### **Experiencia previa a la comercialización:**

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son la depresión de la médula ósea con neutropenia, anemia y trombocitopenia, toxicidad gastrointestinal con náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis y estreñimiento. La fatiga y la fiebre también se informaron con mucha frecuencia.

#### **Experiencia post-comercialización:**

La cápsula blanda de vinorelbina se usa como agente único o en combinación con otros agentes quimioterápicos como el cisplatino o la capecitabina.

Las clases de órganos involucradas con mayor frecuencia durante la experiencia posterior a la comercialización son: "Trastornos de la sangre y del sistema linfático", "Trastornos gastrointestinales" y "Trastornos generales y trastornos en el lugar de administración". Esta información es consistente con la experiencia previa a la comercialización.

#### Infecciones e infestaciones

- Muy frecuentes: infecciones bacterianas, virales o micóticas sin neutropenia en diferentes sitios G1-4: 12.7%; G3-4: 4.4%.
- Frecuentes: las infecciones bacterianas, virales o micóticas que resultan de la depresión de la médula ósea y/o el compromiso del sistema inmunológico (infecciones neutropénicas) generalmente son reversibles con un tratamiento adecuado.  
Infección neutropénica G3-4: 3,5%.
- No conocida: sepsis neutropénica;  
Septicemia complicada y en ocasiones fatal.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Muy frecuentes: depresión de la médula ósea que resulta principalmente en neutropenia G1-4: 71.5%; G3: 21,8%; G 4: 25.9%, es reversible y es la toxicidad limitante de la dosis.  
Leucopenia G1-4: 70.6%; G3: 24,7%; G4: 6%,  
Anemia G1-4: 67.4%; G3-4: 3.8%,  
Trombocitopenia G1-2: 10.8%,
- Frecuentes: Neutropenia G4 asociada con fiebre de más de 38 ° C, incluida neutropenia febril: 2,8%.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- No conocida: Hiponatremia severa.

#### Trastornos psiquiátricos

- Frecuentes: Insomnio: G1-2: 2.8%

#### Trastornos del sistema nervioso

- Muy frecuentes: trastornos neurosensoriales G1-2: el 11,1% se limitó generalmente a la pérdida de los reflejos tendinosos y, con poca frecuencia, fue grave.
- Frecuentes: trastornos neuromotores G1-4: 9.2%; G3-4: 1.3%.  
Dolor de cabeza: G1-4: 4.1%, G3-4: 0.6%.  
Mareos: G1-4: 6%; G3-4: 0.6%.  
Trastornos del gusto: G1-2: 3.8%.
- Poco frecuentes: Ataxia grado 3: 0,3%.

#### Trastornos oculares

- Frecuentes: trastornos visuales G1-2: 1.3%.

#### Trastornos cardiacos

- Poco frecuentes: insuficiencia cardíaca y arritmia cardíaca.
- No conocida: infarto de miocardio en pacientes con antecedentes médicos cardíacos o factores de riesgo cardíaco.

#### Trastornos vasculares

- Frecuentes: Hipertensión G1-4: 2.5%; G3-4: 0,3%;



Hipotensión G1-4: 2,2%; G3-4: 0.6%

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea G1-4: 2,8%; G3-4: 0.3%.  
Tos: G1-2: 2.8%

#### Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas G1-4: 74.7%; G3-4: 7,3%;  
Vómitos G1-4: 54.7%; G 3-4: 6.3%; El tratamiento de apoyo, como los antagonistas de 5HT3 (ondansetrón), puede reducir la aparición de náuseas y vómitos (ver sección 4.4);  
Diarrea G1-4: 49.7%; G3-4: 5,7%;  
Anorexia G1-4: 38.6%; G 3-4: 4.1%.  
Estomatitis G1-4: 10.4%; G3-4: 0.9%,  
Dolor abdominal: G1-4: 14.2%,  
Estreñimiento G1-4: 19%; G3-4: 0.9% La prescripción de laxantes puede ser apropiada en pacientes con antecedentes de estreñimiento y/o que reciben tratamiento concomitante con analgésicos opioides (ver sección 4.4),  
Trastornos gástricos: G1-4: 11.7%,  
Frecuentes: Esofagitis G1-3: 3.8%; G3: 0.3%,  
Disfagia: G1-2: 2.3%  
Poco frecuentes: El tratamiento del íleo paralítico G3-4: 0.9% [excepcionalmente mortal] se puede reanudar después de la recuperación de la movilidad intestinal normal  
No concida: hemorragia gastrointestinal.

#### Trastornos hepato biliares

Frecuentes: Trastornos hepáticos: G1-2: 1,3%.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Alopecia generalmente leve en la naturaleza G1-2: puede ocurrir 29.4%.  
Frecuentes: reacciones cutáneas G1-2: 5,7%.

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia incluyendo dolor de mandíbula,  
Mialgia: G1-4: 7%, G3-4: 0.3%

#### Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Disuria G1-2: 1.6%.  
Otros trastornos genitourinarios G1-2: 1.9%

#### Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio

Muy frecuentes: Fatiga/malestar G1-4: 36.7%; G3-4: 8,5%;  
Fiebre G1-4: 13.0%, G3-4: 12.1%  
Frecuentes: dolor que incluye dolor en el sitio del tumor G1-4: 3.8%, G3-4: 0.6%.  
Escalofríos: G1-2: 3.8%

#### Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Pérdida de peso G1-4: 25%, G3-4: 0.3%  
Frecuentes: Aumento de peso G1-2: 1.3%

### **Efectos indeseables con vinorelbina, concentrado para perfusión:**

Se observaron algunos efectos indeseables con vinorelbina, concentrado para solución para perfusión durante la experiencia previa y posterior a la comercialización que no se informó con la cápsula blanda de vinorelbina.

Para proporcionar la información completa y promover la seguridad del uso de la cápsula blanda de Vinorelbina Glenmark, estos efectos se presentan a continuación:

#### Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: septicemia (muy rara vez mortal)

#### Trastornos del sistema inmunológico

No conocida: las reacciones alérgicas sistémicas se informaron como anafilaxis, shock anafiláctico o reacción de tipo anafilactoide.

#### Trastornos endocrinos

No conocida: Secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

#### Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Enrojecimiento y frialdad periférica.

Raras: Hipotensión severa, colapso.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Broncoespasmo puede ocurrir como con otros alcaloides de la vinca.

Raras: Se ha notificado neumonopatía intersticial, en particular en pacientes tratados con vinorelbina en combinación con mitomicina.

#### Trastornos gastrointestinales

Raras: Pancreatitis

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <http://www.notificaRAM.es>

## **4.9 Sobredosis**

#### Síntomas

La sobredosis con Vinorelbina Glenmark cápsulas blandas podría producir hipoplasia de la médula ósea a veces asociada con infección, fiebre, íleo paralítico y trastornos hepáticos.

#### Procedimiento de emergencia

Las medidas de apoyo general, junto con la transfusión de sangre, los factores de crecimiento y la terapia con antibióticos de amplio espectro deben instituirse según lo considere necesario el médico.

Se recomienda una estrecha monitorización de la función hepática.

#### Antídoto

No hay antídoto conocido para la sobredosis de Vinorelbina Glenmark.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: alcaloides de la vinca y análogos, Código ATC: L01C A04

#### Mecanismo de acción

Vinorelbina Glenmark es un fármaco antineoplásico de la familia de los alcaloides de la vinca, pero a diferencia de todos los demás alcaloides de la vinca, la fracción catarantina de vinorelbina se ha modificado estructuralmente. A nivel molecular, actúa sobre el equilibrio dinámico de la tubulina en el aparato microtubular de la célula. Inhibe la polimerización de la tubulina y se une preferentemente a los microtúbulos mitóticos, afectando a los microtúbulos axonales sólo en altas concentraciones. La inducción de la espiralización de tubulina es menor que la producida por la vincristina.

Vinorelbina Glenmark bloquea la mitosis en G2-M, causando la muerte celular en la interfase o en la siguiente mitosis.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de vinorelbina en pacientes pediátricos. Datos clínicos de dos estudios de Fase II con vinorelbina intravenosa en 33 y 46 pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes, como rhabdomyosarcoma, otro sarcoma de tejido blando Sarcoma de Ewing, liposarcoma, sarcoma sinovial, fibrosarcoma, cáncer del sistema nervioso central, osteosarcoma, neuroblastoma, neuroblastoma, dosis de 30 a 33,75 mg/m<sup>2</sup> D1 y D8 cada 3 semanas o una vez a la semana durante 6 semanas cada 8 semanas, no mostró una actividad clínica significativa. El perfil de toxicidad fue similar al reportado en pacientes adultos (ver sección 4.2).

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de vinorelbina se evaluaron en sangre.

#### Absorción

Después de la administración oral, la vinorelbina se absorbe rápidamente y la T<sub>max</sub> se alcanza entre 1,5 y 3 h con un pico de concentración en sangre (C<sub>max</sub>) de aproximadamente 130 ng/ml después de una dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>.

La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 40% y una ingesta simultánea de alimentos no altera la exposición a la vinorelbina.

La vinorelbina oral a 60 y 80 mg/m<sup>2</sup> conduce a una exposición a la sangre comparable a la lograda con vinorelbina intravenosa a 25 y 30 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

La exposición de la sangre a vinorelbina aumenta proporcionalmente con la dosis de hasta 100 mg/m<sup>2</sup>. La variabilidad interindividual de la exposición es similar después de la administración por vía intravenosa y oral.

#### Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario es grande, en promedio 21,2 l.kg<sup>-1</sup> (rango: 7,5 – 39,7 l.kg<sup>-1</sup>), lo que indica una extensa distribución tisular.

La unión a proteínas plasmáticas es débil (13,5%), la vinorelbina se une fuertemente a las células sanguíneas y especialmente a las plaquetas (78%).

Existe una importante captación de vinorelbina en los pulmones, según se evaluó mediante biopsias quirúrgicas pulmonares que mostraron una concentración hasta 300 veces mayor que en el suero. La vinorelbina no se encuentra en el sistema nervioso central.

#### Biotransformación

Todos los metabolitos de vinorelbina están formados por la isoforma CYP3A4 de los citocromos P450, excepto la 4-O-desacetilvinorelbina que probablemente se forme por las carboxilesterasas. La 4-O-desacetilvinorelbina es el único metabolito activo y el principal observado en la sangre.

No se encuentran conjugados de sulfato ni glucurónido.

#### Eliminación

La vida media terminal media de vinorelbina es de alrededor de 40 horas. La depuración de la sangre es alta, se aproxima al flujo sanguíneo hepático y es de  $0,72 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$  (rango:  $0,32\text{-}1,26 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ ).

La eliminación renal es baja (<5% de la dosis administrada) y consiste principalmente en el compuesto original. La excreción biliar es la vía de eliminación predominante tanto de la vinorelbina inalterada, que es el principal compuesto recuperado, como de sus metabolitos.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal y hepática:*

No se han estudiado los efectos de la disfunción renal en la farmacocinética de vinorelbina. Sin embargo, la reducción de la dosis en caso de reducción de la función renal no está indicada con vinorelbina debido al bajo nivel de eliminación renal.

La farmacocinética de vinorelbina administrada por vía oral no se modificó después de la administración de  $60 \text{ mg/m}^2$  en 7 pacientes con trastorno hepático leve (bilirrubina  $<1,5 \times \text{ULN}$ , y ALT y/o AST entre  $1,5$  y  $2,5 \times \text{ULN}$ ) y de  $50 \text{ mg/m}^2$  en 6 pacientes con trastorno hepático moderado (bilirrubina entre  $1,5$  y  $3 \times \text{ULN}$ , independientemente del nivel de ALT y AST).

La seguridad y la farmacocinética de vinorelbina no se modificaron en estos pacientes a las dosis probadas.

No hay datos disponibles para pacientes con trastorno hepático grave, por lo que **no se recomienda** el uso de Vinorelbina Glenmark en estos pacientes (ver secciones 4.2, 4.4).

#### Pacientes de edad avanzada

Un estudio con vinorelbina oral en pacientes de edad avanzada ( $\geq 70$  años) con cáncer de pulmón no microcítico demostró que la farmacocinética de vinorelbina no estaba influenciada por la edad. Sin embargo, dado que los pacientes de edad avanzada son frágiles, se debe tener cuidado al aumentar la dosis de la cápsula blanda de Vinorelbina Glenmark (ver sección 4.2).

#### Farmacocinética / Relaciones farmacodinámicas

Se ha demostrado una fuerte relación entre la exposición de la sangre y el agotamiento de los leucocitos o polimorfonucleares.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La vinorelbina indujo daños en los cromosomas, pero no fue mutagénica en la prueba de Ames. Se supone que la vinorelbina puede causar efectos mutagénicos (aneuploidía de inducción y poliploidía) en el hombre.

En animales, estudios reproductivos de vinorelbina fueron embrio-feto-letales y teratogénicos.

No se encontraron efectos hemodinámicos en perros que recibieron vinorelbina a la dosis máxima tolerada; solo se observaron algunos trastornos menores, no significativos, de la repolarización como con otros alcaloides de la vinca analizados. No se observó ningún efecto sobre el sistema cardiovascular en primates que recibieron dosis repetidas de vinorelbina durante 39 semanas.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Contenido de la cápsula:

Polietilenglicol 400

Polisorbato 80 (E433)

Agua purificada

#### Recubrimiento de la cápsula:

Gelatina 160

Líquido de sorbitol parcialmente deshidratado (E420)

Dióxido de titanio (E171)

Agua purificada

Vinorelbina Glenmark 20 mg y 80 mg cápsulas blandas: óxido de hierro amarillo (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón que contiene un blíster de PVC/PVDC-Al con una capa de papel como sistema de seguridad para niños.

Caja de cartón que contiene un blíster de Al/Al

Tamaño del envase: 1 o 4 blíster que contienen 1 cápsula blanda cada una.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para medicamentos citotóxicos.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell,  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Junio 2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2019