

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VINORELBINĂ TEVA 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține vinorelbina 10 mg sub forma de tartrat de vinorelbina 13,85 mg.

Fiecare flacon a 1 ml conține vinorelbina 10 mg sub formă de tartrat de vinorelbina 13,85 mg.

Fiecare flacon de 5 ml conține vinorelbina 50 mg sub formă de tartrat de vinorelbina 69,25 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie, cu pH cuprins între 3,3 și 3,8.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vinorelbina Teva este indicat în tratamentul:

- cancerului bronho-pulmonar non-microcelular în stadii local avansate și metastazate (stadiul 3 sau 4).
- pacienților cu cancer al glandei mamare în stadii metastazate (stadiul 4) în monoterapie, în cazul în care tratamentul chimioterapeutic cu antraciclina și taxan nu a obținut răspuns sau nu este adecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Numai pentru administrare intravenoasă după diluare în mod corespunzător.

Vinorelbina Teva trebuie administrat numai la recomandarea unui medic cu experiență în administrarea chimioterapiei.

Administrarea intratecală poate fi fatală.

Pentru instrucțiuni privind utilizarea și manipularea, vezi pct. 6.6.

Vinorelbina poate fi administrată lent, în bolus (6-10 minute), după diluarea în 20-50 ml soluție salină izotonă sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) sau prin perfuzie de scurtă durată (20-30 minute) după

diluarea în 125 ml soluție salină izotonă sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%). Administrarea trebuie întotdeauna urmată de o perfuzie cu soluție salină izotonă pentru a spăla vena.

Cancer bronho-pulmonar non-microcelular

În monoterapie, doza uzuală este de 25-30 mg/m², administrată săptămânal.

În polichimioterapie, schema de administrare uzuală este în funcție de protocol. Poate fi utilizată doza uzuală (25-30 mg/m²), dar frecvența administrării va fi redusă, de exemplu la ziua 1 și 5 la fiecare 3 săptămâni sau la ziua 1 și 8 la fiecare 3 săptămâni, în funcție de schema de administrare.

Cancer al glandei mamare

Doza uzuală este 25-30 mg/m², administrată săptămânal. Doza maximă tolerată per administrare: 35,4 mg/m².

Administrarea la vârstnici

Experiența clinică nu a identificat diferențe relevante cu privire la rata de răspuns la pacienții vârstnici, cu toate acestea nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare la unii dintre acești pacienți. Vârsta nu modifică farmacocinetica vinorelbinei.

Administrarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Farmacocinetica vinorelbinei nu este modificată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă. Cu toate acestea, ca metodă de precauție, se recomandă reducerea dozei la 20 mg/m² și monitorizarea parametrilor hematologici la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Administrarea la pacienți cu insuficiență renală

Având în vedere excreția minoră pe cale renală, nu există o justificare pentru reducerea dozei de vinorelbină la pacienții cu insuficiență renală, din punct de vedere al farmacocineticii.

Administrarea la copii și adolescenți

Nu a fost determinată siguranța și eficacitatea administrării la copii, prin urmare nu se recomandă administrarea la această grupă de pacienți.

4.3 Contraindicații

Acest medicament este contraindicat în următoarele cazuri:

- administrare intratecală,
- hipersensibilitate cunoscută la vinorelbină sau la alți alcaloizi din vinca,
- număr de neutrofile < 1500/mm³ sau infecție actuală sau recentă gravă (în ultimele două săptămâni),
- număr de trombocite sub 100000/mm³,
- sarcină (vezi pct. 4.6),
- alăptarea - aceasta trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu vinorelbină (vezi pct. 4.6),
- insuficiență hepatică severă care nu are legătură cu procesul tumoral,
- femei aflate în perioada fertilă care nu utilizează o metodă de contracepție eficientă (vezi pct. 4.4 și 4.6),
- în asociere cu vaccinul contra febrei galbene (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Strict pentru administrare intravenoasă.

În timpul tratamentului, trebuie efectuată monitorizarea hematologică atentă (determinarea valorii hemoglobinei și a numărului de leucocite, neutrofile și trombocite înainte fiecărei noi perfuzii), deoarece inhibarea sistemului hematopoietic reprezintă riscul principal în timpul tratamentului cu vinorelbină.

Neutropenia, care nu este cumulativă, atingându-se numărul minim de neutrofile între a 7-a și a 14-a zi de la administrare, și este rapid reversibilă în decurs de 5-7 zile, este principala reacție adversă limitantă de doză. Dacă numărul de neutrofile este mai mic de $1500/\text{mm}^3$ și/sau dacă numărul de trombocite este mai mic de $100000/\text{mm}^3$, tratamentul trebuie amânat până la normalizarea acestor parametri.

Dacă pacientul prezintă semne sau simptome sugestive de infecție, trebuie efectuată o investigație promptă.

La pacienții de origine japoneză a fost raportată mai frecvent boala pulmonară interstițială. La această grupă de pacienți se recomandă precauție specială.

Precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă atenție deosebită la pacienții cu antecedente de boală ischemică cardiacă (vezi pct. 4.8).

Farmacocinetica vinorelbinei nu este modificată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Pentru modificări de dozaj la acest grup de pacienți vezi pct. 4.2.

Având în vedere că doar o mică parte din vinorelbină este eliminată pe cale renală, scăderea dozei nu se justifică din punct de vedere farmacocinetic la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Vinorelbina nu trebuie administrată în același timp cu radioterapia, în cazul în care câmpul de iradiere include ficatul.

Vinorelbina nu trebuie să intre în contact cu ochii: există risc de iritație severă și chiar ulceratii ale corneei, dacă medicamentul este emis sub presiune (vezi pct. 4.2). Dacă acest lucru se întâmplă trebuie clătit imediat ochiul cu soluție salină izotonă și contactat medicul oftalmolog.

Acest medicament este contraindicat în asociere cu vaccinul împotriva febrei galbene, iar utilizarea concomitentă cu alte vaccinuri vii atenuate nu este recomandată.

Nu este recomandat în asociere cu vaccinuri, fenitoină (ca și alte medicamente citotoxice) și itraconazol (ca și alți alcaloizi din vinca) (vezi pct. 4.5).

Inhibitorii sau inductorii puternici ai CYP 3A4 pot afecta concentrația de vinorelbină și, prin urmare, trebuie manifestată prudență (vezi pct. 4.5).

Pentru informații privind sarcina, alăptarea și fertilitatea, vezi pct 4.6.

Pentru a evita riscul de bronhospasm – în special, în asociere cu mitomicina C, trebuie luată în considerare profilaxia corespunzătoare. Pacienții nespitalizați trebuie să fie avertizați că în cazul apariției dispneei trebuie să informeze medicul.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni comune tuturor citotoxicelor

Datorită creșterii riscului trombotic la pacienții cu neoplazie, tratamentul anticoagulant este frecvent utilizat. Gradul mare de variabilitate intra-individuală a statusului coagulării în timpul acestor boli și posibilitatea interacțiunii dintre anticoagulantele orale și chimioterapia antineoplazică necesită creșterea frecvenței de monitorizare a INR (International Normalised Ratio), dacă se decide tratarea pacientului cu anticoagulate orale.

Asocieri contraindicate

- *Vaccinul contra febrei galbene*: risc de boală de vaccinare generalizată letală (vezi pct. 4.3).

Asocieri nerecomandate

- *Vaccinuri vii atenuate* (cu excepția febrei galbene): risc de apariție a unei boli sistemice, posibil letală. Riscul este crescut la subiecții care sunt deja imunodeprimați de afecțiunea preexistentă. Utilizați un vaccin inactivat în cazul în care există (poliomielită) (vezi pct. 4.4).
- *Fenitoină*: risc de exacerbare a convulsiilor prin inducerea scăderii absorbției gastro-intestinale a fenitoinii de către medicamentele citotoxice. De asemenea, reducerea eficacității vinorelbinei poate apărea datorită creșterii metabolismului fenitoinii.

Asocieri ce trebuie avute în vedere

- *Ciclosporină, tacrolimus*: trebuie luată în considerare imunosupresia excesivă cu risc de limfoproliferare.

Interacțiuni specifice alcaloizilor din vinca

Asocieri nerecomandate

- *Itraconazol*: creșterea neurotoxicității alcaloizilor din vinca datorită scăderii metabolismului lor hepatic.

Asocieri ce trebuie avute în vedere

- *Mitomicina C*: creșterea riscului de bronhospasm și de dispnee, iar pneumonita interstițială a fost observată în cazuri rare.

Deoarece vinorelbina este un substrat pentru glicoproteina-P, în absența unui studiu specific trebuie manifestată precauție în administrarea concomitentă de Vinorelbina Teva și modulatori puternici ai acestei proteine de transport.

Interacțiuni specifice vinorelbinei

Asocierea dintre vinorelbina și alte medicamente cu toxicitate medulară cunoscută este posibil să crească reacțiile adverse mielosupresive.

CYP3A4 este principala enzimă implicată în metabolizarea vinorelbinei și în asociere cu un medicament care induce (cum sunt fenitoina, fenobarbitalul, rifampicina, carbamazepina, *Hypericum perforatum*) sau inhibă (cum sunt itraconazolul, ketoconazolul, inhibitorii de protează HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona), această izoenzimă poate afecta concentrația de vinorelbina (vezi pct. 4.4).

Vinorelbina este un substrat pentru glicoproteina-P și tratamentul concomitent cu alte medicamente care inhibă (adică ritonavirul, claritromicina, ciclosporina, verapamilul, chinidina) sau induc (vezi lista de inductori ai CYP 3A4 dată mai sus) aceeași proteină de transport poate afecta concentrația de vinorelbina. Asocierea vinorelbina-cisplatina (o asociere foarte frecventă) nu indică nicio interacțiune cu efect asupra parametrilor farmacologici ai vinorelbinei. Cu toate acestea, o incidență mai mare a granulocitopeniei a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat asocierea de vinorelbina cu cisplatina, comparativ cu cei cărora li s-a administrat vinorelbina în monoterapie.

Într-un studiu clinic de fază I, administrarea intravenoasă de vinorelbina concomitent cu lapatinib a determinat creșterea incidenței neutropeniei de grad 3/4. Doza recomandată de vinorelbina pentru administrare intravenoasă în cadrul acestui studiu, într-o schemă terapeutică de 3 săptămâni a fost de 22,5 mg/m² în ziua 1, respectiv ziua 8, în asociere cu lapatinib 1000 mg zilnic. Această asociere trebuie administrată cu precauție.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Datele provenite din utilizarea vinorelbinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte embriotoxice și teratogene (vezi pct. 5.3). Pe baza rezultatelor studiilor

efectuate la animale și a activității farmacocinetice a medicamentului, există un risc potențial de apariție a anomaliilor embrionare și fetale. Prin urmare, vinorelbina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc în mod evident riscurile. Dacă în timpul tratamentului apare o sarcină, pacienta trebuie informată în legătură cu riscul pentru copilul nenăscut și trebuie monitorizată îndeaproape. Trebuie luată în considerare opțiunea consilierii genetice.

Femeile aflate la vârstă fertilă

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și până la 3 luni după tratament.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vinorelbina se excretă în laptele uman. Excreția vinorelbinei în lapte nu a fost studiată la animale. Nu poate fi exclus un risc pentru sugari, prin urmare alăptarea trebuie întreruptă înainte de începerea tratamentului cu vinorelbina (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Bărbații tratați cu vinorelbina sunt sfătuiți să nu procreeze în timpul și cel puțin 3 luni de la terminarea tratamentului. Consilierea privind conservarea de spermă trebuie luată în considerare înainte de începerea tratamentului, deoarece există posibilitatea apariției infertilității ireversibile din cauza tratamentului cu vinorelbina.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pe baza profilului farmacologic vinorelbina nu afectează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși este necesară prudență din cauza unor efecte adverse ale medicamentului.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse care au fost raportate mai mult decât în cazuri izolate sunt enumerate mai jos, pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție, în concordanță cu convenția MedDRA privind clasificarea pe organe și sisteme: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$); foarte rare ($<1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse adiționale din experiența de după comercializare au fost adăugate în concordanță cu convenția MedDRA la frecvență necunoscută.

Cel mai frecvent raportate reacții adverse sunt: deprimarea medulară cu neutropenie, anemie, tulburări neurologice, toxicitate gastrointestinală cu greață, vomă, stomatită și constipație, creșteri tranzitorii ale rezultatelor testelor hepatice, alopecie și flebită locală.

Informații detaliate privind reacțiile adverse:

Reacțiile au fost descrise utilizând clasificarea OMS (grad 1=G1; grad 2= G2; grad 3= G3; grad 4=G4; grad 1-4= G1-4); grad 1-2= G1-2; grad 3-4= G3-4).

Infecții și infestări	- <i>Frecvente</i>: infecții bacteriene, virale sau fungice cu diferite localizări (respiratorii, urinare, gastro-intestinale) ușoare spre moderate și în general reversibile cu tratament adecvat. - <i>Mai puțin frecvente</i>: sepsis sever cu alte insuficiențe viscerale; septicemie - <i>Foarte rare</i>: septicemie complicată și uneori letală - <i>Cu frecvență necunoscută</i>: sepsis neutropenic cu potențial letal
------------------------------	--

Tulburări hematologice și limfatice	- <i>Foarte frecvente</i>: deprimare medulară cu neutropenie (G 3:24,3% și G 4:27,8%) reversibilă în 5-7 zile și noncumulativă în timp; anemie (G 3 - 4: 7,4%) - <i>Frecvente</i>: trombocitopenie (G 3 - 4: 2,5%) numai rareori severă - <i>Cu frecvență necunoscută</i>: neutropenie febrilă, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	- <i>Cu frecvență necunoscută</i>: reacții alergice sistemice cum sunt anafilaxie, șoc anafilactic sau reacții de tip anafilactoid
Tulburări endocrine	- <i>Cu frecvență necunoscută</i>: Secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)
Tulburări metabolice și de nutriție	- <i>Rare</i>: Hiponatremie severă - <i>Cu frecvență necunoscută</i>: anorexie
Tulburări ale sistemului nervos	- <i>Foarte frecvente</i>: Tulburări neurologice (G 3- 4: 2,7%), inclusiv abolirea reflexelor osteo-tendinoase; după o chimioterapie prelungită a fost raportată slăbiciune la nivelul picioarelor - <i>Mai puțin frecvente</i>: Parestezie severă cu simptome senzoriale și motorii. Aceste efecte sunt în general reversibile. - <i>Foarte rare</i>: Sindrom Guillain-Barré
Tulburări cardiace	- <i>Rare</i>: Boală ischemică cardiacă (angină pectorală și/sau modificări tranzitorii ale electrocardiografelei, infarct miocardic, uneori fatal) - <i>Foarte rare</i>: Tahicardie, palpitații și tulburări ale ritmului cardiac
Tulburări vasculare	- <i>Mai puțin frecvente</i>: Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, extremități reci și înroșirea bruscă a feței. - <i>Rare</i>: hipotensiune arterială severă, colaps
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	- <i>Mai puțin frecvente</i>: dispnee și bronhospasm pot apărea în asociere cu tratamentul cu vinorelbina, similar altor alcaloizi din vinca. - <i>Rare</i>: boală interstițială pulmonară uneori fatală a fost raportată în special la pacienții tratați cu vinorelbina în combinație cu mitomicină.
Tulburări gastro-intestinale	- <i>Foarte frecvente</i>: stomatită (grad 1-4: 15% cu vinorelbina în monoterapie); greață și vărsături (grad 1-2: 30,4% și grad 3-4: 2,2%). Tratamentul antiemetic poate reduce apariția lor; constipația este principalul simptom (grad 3-4: 2,7%) care rareori progresează spre ileus paralytic cu vinorelbina în monoterapie și (grad 3-4: 4,1%) cu asocierea de vinorelbina și alți agenți chimioterapeutici; esofagită. - <i>Frecvente</i>: diaree de obicei ușoară spre moderată - <i>Rare</i>: ileus paralytic, tratamentul poate fi reluat după redobândirea mobilității normale a intestinului; a fost raportată pancreatită.
Tulburări hepatobiliare	- <i>Foarte frecvente</i>: creșteri tranzitorii ale valorilor funcției hepatice (grad 1-2) fără simptome clinice (SGOT la 27,6% și SGPT la 29,3%).
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	- <i>Foarte frecvente</i>: alopecie de obicei ușoară (grad 3-4 4,1% în monoterapie) - <i>Rare</i>: Reacții cutanate generalizate (cum sunt erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	- <i>Frecvente</i>: artralgie incluzând durere articulară și mialgie - <i>Cu frecvență necunoscută</i>: sindrom eritrodiesteziac palmo-plantar
Tulburări renale și ale căilor urinare	- <i>Frecvente</i>: Creșterea creatininemiei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	- <i>Foarte frecvente</i>: reacții la locul de injectare ce pot include eritem, senzație de arsură, decolorare venoasă și flebită locală (grad 3-4: 3,7% în monoterapie) - <i>Frecvente</i>: astenie, oboseală, febră, durere cu diverse localizări inclusiv dureri în piept și dureri la nivelul tumorii - <i>Rare</i>: necroză locală. Poziționarea corectă a acului intravenos sau a cateterului și injectarea în bolus urmată de curegerea liberă în venă poate limita aceste efecte. - Ca și alți alcaloizi din vinca, vinorelbina are un efect moderat vezicant.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate produce hipoplazie medulară, uneori asociată cu infecție, febră și ileus paralytic.

Asistență medicală de urgență

Se recomandă tratamentul simptomatic cu transfuzii sanguine, factori de creștere și terapie cu antibiotice cu spectru larg de acțiune.

Antidot

Nu se cunoaște un antidot specific.

Deoarece nu există niciun antidot specific pentru supradozajul cu vinorelbina administrată intravenos, în cazul unui supradozaj sunt necesare măsuri simptomatice, de exemplu:

- controlul continuu al semnelor vitale și monitorizarea atentă a pacientului
- controlul zilnic al hemoleucogramei pentru a observa necesitatea unei transfuzii sanguine, a factorilor de creștere și pentru a detecta nevoia de terapie intensivă, precum și pentru a minimiza riscul de infecții
- măsuri de prevenire sau tratare a ileusului paralytic
- controlul aparatului circulator și al funcției hepatice
- în caz de complicații datorate infecțiilor, poate fi necesar tratamentul cu antibiotice cu spectru larg de acțiune.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, alcaloizi din vinca și analogi, codul ATC: L01CA04.

Vinorelbina este un medicament citostatic din familia alcaloizilor din vinca.

Vinorelbina inhibă polimerizarea tubulinei și se leagă preferențial de microtubulii mitotici, afectând microtubulii axonici numai la concentrație mare. Inducția spiralizării tubulinei este mai redusă comparativ cu cea produsă de vincristină. Vinorelbina blochează mitoză în faza G2-M, această fază determinând moartea celulei în interfază sau la următoarea mitoză.

Siguranța și eficacitatea utilizării vinorelbinei la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Datele clinice provenite din două studii clinice de fază II, cu un singur braț, care au investigat administrarea intravenoasă a vinorelbinei la 33, respectiv 46 de pacienți cu tumori solide recurente, inclusiv rabdomiosarcom, alte sarcoame ale țesuturilor moi, sarcoame Ewing, liposarcoame, sarcoame sinoviale, liposarcoame, fibrosarcoame, neoplazii la nivelul sistemului nervos central, neuroblastom, în doze de 30 până la 33,75 mg/m² în ziua 1 și ziua 8, repetat la fiecare 3 săptămâni sau, săptămânal pentru 6 săptămâni repetat la fiecare 8 săptămâni, nu au demonstrat activitate clinică semnificativă. Profilul de toxicitate a fost similar celui raportat la pacienții adulți (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După o administrare intravenoasă în bolus sau perfuzie, concentrațiile sanguine de vinorelbina scad într-un mod tri-exponențial cu fază de eliminare terminală lentă. Parametrii farmacocinetici medii ai vinorelbinei sunt evaluați în cantitatea totală de sânge. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 40 de ore. Clearance-ul total este mare: 0,72 l/h și kg (extreme: 0,32-1,26 l/h și kg) și apropiat de debitul sanguin de la nivel hepatic. La starea de echilibru, volumul de distribuție este mare: 21,2 l/kg (extreme: 7,5-39,7 l/kg), caracterizat de o distribuție tisulară mare. În special, pătrunderea vinorelbinei în țesuturile pulmonare pare a fi mare, așa cum este reflectată de media rapoartelor concentrațiilor tisulare/plasmatică, detectată prin biopsie chirurgicală pulmonară, care este mai mare de 300. Vinorelbina nu a fost detectată în sistemul nervos central. Expunerea sanguină crește proporțional cu doza. Liniaritatea farmacocineticii vinorelbinei a fost demonstrată până la doze de 45 mg/m². Rata de legare de proteinele plasmatică este mică (13,5%). Vinorelbina se leagă în proporție mare de celule sanguine, în special de trombocite (78%).

Vinorelbina este metabolizată, în principal, de către izoenzima CYP3A4 a citocromilor P450. Au fost identificați toți metaboliții și niciunul dintre ei nu este activ, cu excepția 4-O-deacetil-vinorelbina, care este metabolitul principal detectat în sânge. Metabolizarea vinorelbinei nu implică glucuronoconjugare sau sulfoconjugare.

Calea de eliminare predominantă este excreția biliară, sub formă de metaboliți și vinorelbina. Vinorelbina nemodificată este componenta principală. Eliminarea renală este mică (<20% din doză) și are loc, în principal, sub formă nemodificată. Deși impactul disfuncției renale asupra eliminării vinorelbinei nu a fost evaluat, nu există niciun motiv de reducere a dozei la pacienții cu insuficiență renală, deoarece eliminarea renală a vinorelbinei este mică. Efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii vinorelbinei a fost studiat pentru prima oară la pacienții cu metastaze hepatice secundare cancerului de sân. Studiul a concluzionat că o modificare a clearance-ului a fost observată numai atunci când nivelul de invazie hepatică a fost mai mare de 75%. Mai mult decât atât, a fost efectuat un studiu de fază I la pacienții cu insuficiență hepatică: 6 pacienți cu insuficiență hepatică moderată [concentrațiile plasmatică ale bilirubinei >2 x limita superioară a valorilor normale (LSVN) și concentrațiile serice ale transaminazelor < 5 x LSVN] tratați cu doză maximă de 25 mg/m² și 8 pacienți cu insuficiență hepatică severă (concentrațiile plasmatică ale bilirubinei >2 x LSVN și concentrațiile serice ale transaminazelor >5 x LSVN) tratați cu doză maximă de 20 mg/m². Clearance-ul total la acești pacienți a fost similar cu cel al pacienților cu funcție hepatică normală și a demonstrat că farmacocinetica vinorelbinei nu a fost modificată în caz de insuficiență hepatică, indiferent de grad. A fost stabilită o strânsă corelație între expunerea sanguină la vinorelbina, leucopenie și neutropenie.

5.3 Date preclinice de siguranță

Potențialul carcinogen și mutagen

În studiile la animale, vinorelbina a determinat aneuploidie și poliploidie. Se presupune că vinorelbina poate determina, de asemenea, efecte genotoxice la om (aneuploidie și poliploidie). Rezultatele potențialului carcinogen la șoarece și șobolan au fost negative, dar numai doze mici au fost testate.

Studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale s-au observat efecte la doze subterapeutice. S-au raportat embrio- și fetotoxicitate, cum sunt retard intrauterin al creșterii și osificare întârziată. Teratogenitatea (fuziune a vertebrelor, lipsa coastelor) s-a observat la doze toxice materne. În plus, spermatogeneza și secreția de la nivelul prostatei și veziculelor seminale au fost reduse, dar fertilitatea la șobolan nu a fost diminuată.

Siguranța farmacologică

Studiile farmacologice efectuate la câine și maimuță nu au arătat nicio reacție adversă asupra aparatului cardiovascular.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Vinorelbina Teva 10 mg/ml nu trebuie diluat în soluții alcaline (risc de precipitare).

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte produse medicamentoase.

6.3 Perioada de valabilitate

În ambalajul original

3 ani.

După prima deschidere

Conținutul flaconului trebuie utilizat imediat după prima deschidere a flaconului.

După diluare

Stabilitatea chimică, fizică și microbiologică a soluției diluate, gata de perfuzare, a fost demonstrată pentru 24 ore la temperatura de 30°C. Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul de păstrare și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului, dar nu trebuie să depășească 24 ore, la temperaturi de 2-8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi între 2-8°C, în ambalajul original.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului diluat, vezi pct.6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră, de clasa hidrolitică I, cu capacitate nominală de umplere de 1 ml, prevăzut cu dop din cauciuc bromobutlic cu capsă metalică din aluminiu și cu disc din polipropilenă de culoare roșie.

Flacon din sticlă incoloră, de clasa hidrolitică I, cu capacitate nominală de umplere de 5 ml, prevăzut cu dop din cauciuc bromobutlic cu capsă metalică din aluminiu și cu disc din polipropilenă de culoare verde.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Ca și celelalte medicamente antineoplazice, Vinorelbina Teva necesită precauții speciale de manipulare.

Prepararea soluțiilor injectabile de substanțe citotoxice trebuie să se realizeze, în mod obligatoriu, de către personal specializat care cunoaște medicamentele utilizate, în condiții care asigură protecția mediului și a personalului care le manipulează. Este necesar să existe o arie de preparare rezervată acestui scop. În această arie este interzis să se fumeze, să se mănânce și să se bea.

Personalul trebuie dotat cu materiale corespunzătoare pentru manipularea materialelor, în principal, halate cu mâneci lungi, măști de protecție, bonete, ochelari de protecție, mănuși sterile de unică folosință, folii de protecție pentru zona de lucru, containere și saci pentru colectarea deșeurilor.

Seringile și seturile de perfuzie trebuie să fie asamblate cu atenție, pentru a evita scurgerea (se recomandă utilizarea de seturi de perfuzie cu canule Luer). Scurgerile și prelingerile trebuie șterse.

Trebuie luate precauții pentru a evita expunerea personalului în timpul sarcinii.

Trebuie să fie strict evitat orice contact cu ochii. În cazul apariției oricărui contact, trebuie spălat imediat ochiul cu soluție salină izotonă. În cazul apariției unei iritații trebuie contactat medicul oftalmolog.

În cazul contactului cu pielea, zona afectată trebuie să fie spălată cu apă din abundență.

La finalul procedurii, orice suprafață expusă trebuie complet curățată și fața și mâinile spălate.

Nu există nicio incompatibilitate între Vinorelbina Teva și flacoanele din sticlă, sacul din PVC, flaconul din polietilenă sau seringă din polipropilenă.

Înainte de utilizare, medicamentele pentru administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru prezența de particule sau modificări ale culorii, acolo unde ambalajul și soluția permit acest lucru. Soluția se examinează vizual pentru prezența de particule, atât în flacon, cât și în seringă după umplerea acesteia cu soluția din flacon.

Vinorelbina Teva poate fi administrat în bolus lent (5-10 minute) după diluare în 20-50 ml soluție salină izotonă sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) sau sub formă de soluție perfuzabilă de scurtă durată (20 -30 minute) după diluarea în 125 ml soluție salină izotonă sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%). Administrarea trebuie să fie întotdeauna urmată de o perfuzie cu soluție salină izotonă pentru a spăla vena.

Vinorelbina Teva trebuie administrat numai intravenos. Este foarte important înainte de începerea perfuziei să vă asigurați de amplasarea corectă a canulei în venă. Dacă Vinorelbina Teva se infiltrează în țesutul din jur în timpul administrării intravenoase, este posibil să apară o iritație semnificativă. În acest caz, injectarea trebuie oprită, spălată vena cu soluție salină izotonă și restul dozei trebuie administrat într-o altă venă. În cazul apariției extravazării, pot fi administrați glucocorticoizi intravenos pentru a reduce riscul de flebită.

Excrețiile și vărsăturile trebuie manipulate cu atenție.

În cazul contactului accidental cu ochii, aceștia trebuie spălați imediat cu apă din abundență.

Orice produs neutilizat și material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13124/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .