

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vinorelbină Accord 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție conține vinorelbină 10 mg (sub formă de tartrat de vinorelbină).

Fiecare flacon de 1 ml conține vinorelbină 10 mg (sub formă de tartrat).

Fiecare flacon de 5 ml conține vinorelbină 50 mg (sub formă de tartrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră până la galben deschis, fără particule vizibile.

pH cuprins în intervalul 3,0 – 4,0 și osmolalitatea cuprinsă în intervalul 30 - 40 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vinorelbina este indicată în tratamentul adulților:

- Ca monoterapie la pacienții cu cancer de sân metastazat (stadiul 4), în care chimioterapia cu antraciclină și taxan a eșuat sau este inadecvată.
- Cancer pulmonar cu celule mici (stadiul 3 sau 4).

4.2 Doze și mod de administrare

Vinorelbina trebuie administrată sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei.

Doze

Cancer pulmonar cu celule non-mici.

În monoterapie doza uzuală recomandată este de 25-30 mg/m² săptămânal. În chimioterapia combinată, doza uzuală (25-30 mg/m²) este de obicei menținută, în timp ce frecvența de administrare este redusă, de exemplu la ziua 1 și 5 la fiecare trei săptămâni sau ziua 1 și 8 la fiecare 3 săptămâni în funcție de schema de administrare.

Cancer de sân metastatic

Doza uzuală dată este de 25-30 mg/ m² o dată pe săptămână.

Doza maximă tolerată per administrare: 35,4 mg/m² suprafață corporală.

Doza maximă per administrare: 60 mg.

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 (vezi pct. 5.2.)

Modificările dozei

Metabolizarea și clearance-ul vinorelbinei se fac predominant hepatic: doar 18,5% este eliminată nemodificată în urină. Nu există disponibil niciun studiu prospectiv care să asocieze metabolizarea modificată a substanței active cu efectele sale farmacodinamice, pentru a stabili anumite legături în ceea ce privește reducerea dozei de vinorelbină la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

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

Nu există nicio bază farmacocinetică privind reducerea dozei de vinorelbină la pacienții cu disfuncție renală.

Administrarea la copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Numai pentru uz intravenos. Strict prin injecție intravenoasă, printr-o linie de perfuzie, după diluare corespunzătoare.

Utilizarea administrării intratecale este contraindicată.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare și alte instrucțiuni de manipulare, vezi pct 6.6.

Vinorelbină Accord poate fi administrată prin bolus lent (6-10 minute) după diluare în 20-50 ml de ser fiziologic normal sau glucoză 50 mg/ml (5%), fie printr-o perfuzie de scurtă durată (20-30 minute) după diluare în 125 ml de ser fiziologic sau glucoză 50 mg/ml (5%).

- Administrarea trebuie să fie urmată întotdeauna de o perfuzie de cel puțin 250 ml ser fiziologic pentru a spăla vena.

4.3 Contraindicații

- Utilizarea căii intratecale este contraindicat.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau alți alcaloizi din vinca sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Număr de granulocite neutrofile < 1500/mm³ sau infecție severă curentă ori recentă (pe parcursul ultimelor 2 săptămâni)
- Număr de trombocite < 100000/mm³
- Alăptare (vezi pct. 4.6).
- Femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficace (vezi pct 4.4 și 4.6).
- În combinație cu vaccinul împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări speciale

Vinorelbina trebuie administrată sub supravegherea medicilor specialiști cu experiență în chimioterapie.

Vinorelbina trebuie administrat numai pe cale intravenoasă.

Deoarece inhibarea sistemului hematopoietic este principalul risc asociat cu administrarea Vinorelbina Accord, pe parcursul tratamentului este necesară monitorizare hematologică atentă (determinarea hemoglobinei și a numărului de trombocite, neutrofile și leucocite în prima zi a fiecărei administrări).

De cele mai multe ori, reacția adversă care impune reducerea dozei este neutropenia. Acest efect nu este cumulativ, având un nadir între 7 și 14 zile de la administrare și este rapid reversibil pe parcursul a 5-7 zile. Dacă numărul de neutrofile este sub $1500/\text{mm}^3$ și/sau numărul de trombocite este sub $100000/\text{mm}^3$, atunci tratamentul trebuie amânat până la revenirea la normal a acestor valori.

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

În cazul în care pacienții prezintă semne sau simptome sugestive ale unei infecții, o investigație promptă trebuie efectuată.

Precauții speciale pentru utilizare

O atenție specială trebuie acordată prescrierii acestui medicament pacienților cu antecedente de boală cardiacă ischemică (vezi pct. 4.8).

Proprietățile farmacocinetice ale vinorelbinei nu se modifică la pacienții cu afecțiuni hepatice moderate sau severe. Pentru informații referitoare la reducerea dozei la aceasta grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Datorită excreției pe cale renală reduse, nu există o justificare farmacocinetică pentru reducerea dozei de Vinorelbina Accord la pacienții cu funcția renală afectată (vezi pct. 4.2).

Vinorelbina Accord nu trebuie administrată concomitent cu radioterapia dacă zona tratată include ficatul.

Administrarea concomitentă a acestui medicament împreună cu vaccinul pentru febra galbenă este specific contraindicată. Administrarea simultană cu alte vaccinuri vii atenuate nu este recomandată.

Se recomandă atenție la combinarea de Vinorelbina Accord cu inductori puternici de CYP3A4 (vezi pct. 4.5- Interacțiuni specifice ale vinorelbinei). Nu este recomandată administrarea asociată cu fenitoină (ca toate medicamentele citotoxice) și cu itraconazol (ca toți alcaloizii din vinca).

Contactul cu ochii trebuie strict evitat: există riscul iritării severe și chiar al unui ulcer cornean, dacă medicamentul este pulverizat sub presiune. Dacă are loc un contact cu soluția trebuie efectuată imediat curățarea ochiului prin spălare cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și trebuie contactat oftalmologul.

Pentru a reduce riscul de bronhospasm, în special dacă este utilizat concomitent cu mitomicina C, ar trebui să fie luate în considerare măsuri de precauție adecvate. Pacienții tratați în ambulatoriu trebuie informați să contacteze un medic în caz de dispnee.

Boala pulmonară interstițială a fost raportată mai frecvent în populația japoneză. Prin urmare, este necesară o atenție specială în această populație specifică.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni comune tuturor medicamentelor citotoxice

Datorită creșterii riscului trombotic la pacienții cu tumori, este necesar tratament anticoagulant. Marea variabilitate intraindividuală a coagulabilității în cadrul acestor afecțiuni la care se poate adăuga o eventuală interacțiune între anticoagulantele orale și medicația antineoplazică impun, în cazul utilizării anticoagulantelor orale, creșterea frecvenței determinării INR (raportul internațional normalizat)

- Utilizare concomitentă contraindicată:

Vaccinarea împotriva febrei galbene: risc de apariție a bolii la nivel sistemic cu efect letal (vezi pct. 4.3).

- Utilizare concomitentă nerecomandată

Nu se recomandă utilizarea vaccinurilor cu virus viu atenuat (pentru vaccinul împotriva febrei galbene, vezi "Utilizare concomitentă contraindicată"): risc de apariție a bolii la nivel sistemic cu efect letal.

Acest risc este crescut de terenul imunocompromis ca urmare a bolii de bază. Se recomandă utilizarea unui vaccin inactivat atunci când acesta există (poliomelită) (vezi pct. 4.4).

Fenitoina: risc crescut de apariție a convulsiilor prin diminuarea absorbției gastrointestinale a fenitoinii de către medicația antineoplazică sau risc de creștere a toxicității sau pierdere a eficacității medicamentului citotoxic prin metabolizarea hepatică crescută din cauza fenitoinii.

- Utilizare concomitentă de luat în considerare

Ciclosporină, tacrolimus: imunosupresie accentuată cu risc de dezvoltare a limfoproliferărilor.

Interacțiuni specifice vinca-alkaloizilor

- Utilizare concomitentă nerecomandată

Itraconazol: creșterea neurotoxicității alcaloizilor de vinca ca rezultat al scăderii metabolizării lor hepatice.

- Utilizare concomitentă de luat în considerare

Mitomicina C: risc crescut de bronhospasm și dispnee. În cazuri rare s-a observat pneumonie interstițială.

Întrucât alcaloizii de vinca sunt substrate pentru P-glicoproteine și în absența unui studiu specific, se recomandă administrarea cu precauție a vinorelbinei cu modulatorii puternici ai acestor transportori membranari.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori (de exemplu ritonavir, claritromicină, ciclosporină, verapamil, chinidină) sau inductori (vezi de exemplu lista de inductori CYP3A4) ale acestei proteine de transport poate afecta concentrația de vinorelină.

Interacțiuni specifice pentru vinorelină

Administrarea asociată a Vinorelbinei Accord cu alte medicamente cu toxicitate cunoscută asupra măduvei osoase poate exacerba reacțiile adverse mielosupresive.

Întrucât CYP3A4 este implicat în principal în metabolizarea Vinorelbinei Accord, combinația cu inhibitori puternici ai acestei izoenzime (de exemplu ketoconazol, itraconazol, inhibitori de protează HIV, eritromicină, claritromicină, telitromicină, nefazodonă) poate crește concentrațiile plasmatice de vinorelină și combinația cu inductori puternici ai acestei izoenzime (de exemplu rifampicină, fenitoină, fenobarbital, carbamazepimă, sunătoare) poate reduce concentrațiile plasmatice de vinorelină.

Asocierea Vinorelbinei Accord cu cisplatina de-a lungul mai multor cicluri de tratament nu a arătat nicio interacțiune asupra parametrilor farmacocinetici. Cu toate acestea, frecvența de apariție a granulocitopeniei asociată administrării combinate de Vinorelină Accord cu cisplatină este mai mare decât în cazul administrării Vinorelbinei Accord în monoterapie.

O incidență crescută a neutropeniei de grad 3/4 a fost sugerată atunci când vinorelbina intravenoasă și lapatinib au fost asociate într-un studiu clinic de fază I. În acest studiu, doza recomandată vinorelbinei administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni în ziua 1 și ziua 8 a fost de 22,5 mg/m² atunci când este asociată cu lapatinib 1000 mg în administrare zilnică. Acest tip de asociere ar trebui să fie administrat cu precauție.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date suficiente disponibile asupra utilizării de vinorelină la femeile gravide. Studiile la animale au arătat apariția embriotoxicității și a teratogenității (vezi pct. 5.3). Pe baza rezultatelor studiilor la animale și acțiunea farmacologică a medicamentului, medicamentul este suspectat de a provoca efecte congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii.

Administrarea de vinorelină este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu vinorelină.

Utilizarea în cazuri vitale la pacientele gravide, face absolut necesar un consult medical referitor la potențialele riscuri de reacții adverse asupra fătului asociate tratamentului cu vinorelină.

Dacă sarcina intervine în timpul tratamentului, trebuie oferită consultanță genetică.

Femei cu potențial de reproducere

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vinorelbina se excretă în laptele matern. În studiile la animale nu a fost studiată excreția vinorelbinei în laptele matern. Nu poate fi exclus un potențial risc asupra sugarului, de aceea, alăptarea trebuie întreruptă înaintea inițierii tratamentului cu vinorelbina (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Vinorelbina poate avea efecte genotoxice. Prin urmare, pacienții bărbați nu trebuie să conceapă copii în cursul tratamentului cu vinorelbina și până la 6 luni (minimum 3 luni) după încetarea tratamentului. Femeile cu potențial de reproducere trebuie să folosească o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament. Înainte de începerea tratamentului trebuie căutate informații privind posibilitatea conservării spermei, datorită posibilității infertilității ireversibile după tratamentul cu vinorelbina.

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

Nu s-au efectuat studii în ceea ce privește efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dar pe baza profilului farmacodinamic, vinorelbina nu afectează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, la pacienții tratați cu vinorelbina este necesară precauție având în vedere unele reacții adverse ale medicamentului.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate mai mult decât cazurile izolate sunt enumerate mai jos în funcție de organ, clasă și ca frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: 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 ($< 1/1000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile), conform convenției MedDRA și sunt clasificate în funcție de frecvență și organ.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt: deprimarea măduvei osoase cu neutropenie, anemie, tulburări neurologice, toxicitate gastro-intestinală cu greață, vărsături, stomatită și constipație, creșterea reversibilă a valorilor testelor hepatice, alopecie și flebită locală.

Conform clasificării MedDRA au fost adăugate alte reacții adverse din experiența după punerea pe piață, *cu frecvență necunoscută*.

Informații detaliate privind reacțiile adverse:

Reacțiile au fost descrise conform clasificării W.H.O. (G1 = grad 1; G2 = grad 2; G3 = grad 3; G4 = grad 4; G1-4 = grad 1-4; G1-2 = grad 1-2; G3-4 = grad 3-4;)

Infecții și infestări

Frecvente: infecții bacteriene, virale sau fungice cu diferite localizări (respiratorii, urinare, gastro-intestinale, etc.); ușoare până la moderate și, de obicei, reversibile cu un tratament corespunzător.

Mai puțin frecvente: sepsis sever, uneori cu insuficiența altui organ, septicemie.

Foarte rare: septicemie complicată uneori letală

Cu frecvență necunoscută: septicemie neutropenică, infecție neutropenică G3-4

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: deprimarea măduvei osoase manifestată în principal prin neutropenie (G3: 24,3%; G4: 27,8%), reversibilă în decurs de 5-7 zile și necumulativă în timp; anemie (G3-4: 7,4%)

Frecvente: Poate apărea trombocitopenie (G3-4: 2,5%), dar rareori este severă

Cu frecvență necunoscută: neutropenie febrilă, pancitopenie, leucopenie G1-4

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: reacții alergice sistemice precum anafilaxie, șoc anafilactic sau reacție anafilactică

Tulburări endocrine:

Cu frecvență necunoscută: secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH)

Tulburări metabolice și de nutriție

Rare: hiponatremie severă

Cu frecvență necunoscută: anorexie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: tulburări neurologice (G3-4: 2,7%) inclusiv pierderea reflexelor osteo-tendinoase profunde. După un tratament chimioterapeutic prelungit a fost raportată slăbiciunea extremităților inferioare

Mai puțin frecvente: parestezie severă, cu simptome senzoriale și motorii. Aceste efecte sunt în general reversibile.

Cu frecvență necunoscută: cefalee, amețeală, ataxie, sindrom de encefalopatie reversibilă posterioară

Tulburări cardiace

Rare: boală cardiacă ischemică (angină pectorală, infarct miocardic uneori letal)

Foarte rare: tahicardie, palpitații și tulburări de ritm cardiac

Cu frecvență necunoscută: insuficiență cardiacă

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, bufeuri și extremități reci

Rare: hipotensiune severă, colaps.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: pot să apară dispneee și bronhospasm în timpul tratamentului cu Vinorelbina Accord și alți alcaloizi din vinca.

Rare: s-au raportat cazuri de pneumopatie interstițială, uneori letală.

Cu frecvență necunoscută: tuse G1-2, sindrom de detresă respiratorie acută, uneori letală, embolie pulmonară

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: stomatite (G1-4: 15% cu Vinorelbina Accord în monoterapie). Greață și vărsături (G1-2: 30,4% și G3-4: 2,2%). Terapia antiemetică poate reduce apariția acestora. Constipația este principalul simptom (G3-4: 2,7%) care duce în rare cazuri la ileus paralic prin administrarea de Vinorelbina Accord în monoterapie și (G3-4: 4,1%) prin administrarea de Vinorelbina Accord în asociere cu alte chimioterapice (G3-4: 4,1%).

Frecvente: diaree ușoară până la moderată

Rare: ileus paralic, tratamentul trebuie întrerupt până la recuperarea tranzitului intestinal normal.

A fost raportată pancreatita.

Cu frecvență necunoscută: sângerare gastrointestinală, diaree severă, dureri abdominale

Tulburări hepato-biliare

Foarte frecvente: creștere tranzitorie a valorilor testelor funcționale hepatice (G1-2) fără simptome clinice (GOT în 27,6% și GPT în 29,3%), au fost raportate.

Cu frecvență necunoscută: afecțiune hepatică

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: alopecie, de obicei ușoară (G3-4: 4,1% prin administrarea Vinorelbina Accord în monoterapie)

Rare: reacții cutanate generalizate au fost raportate în urma tratamentului cu Vinorelbina Accord

Cu frecvență necunoscută: Sindromul de eritrodisestezie palmar-plantar. Hiperpigmentare cutanată (hiperpigmentare serpentină supravenoasă).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: artralgie, inclusiv durere în maxilar, mialgie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: reacțiile la nivelul locului de administrare pot include eritem, durere cu senzație de arsură, decolorarea venei și flebită locală (G3-4: 3,7% prin administrarea Vinorelbina Accord în monoterapie)

Frecvente: au fost raportate astenie, fatigabilitate, febră, durere localizată diferit inclusiv durere toracică și durere la nivelul tumorii de către pacienți tratați cu Vinorelbina Accord.

Rare: a fost raportată necroza locală. Aceste reacții adverse pot fi reduse prin poziționarea intravenoasă corespunzătoare a acului sau injectare în cateter sau bolus urmată de spălarea abundentă a venei.

Cu frecvență necunoscută: frisoane G1-2

Investigații

Cu frecvență necunoscută: scădere în greutate

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:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul cu Vinorelbina Accord poate produce hipoplazia măduvei osoase asociată uneori cu infecție, febră și ileus paralytic.

Tratament de urgență

Măsurile suportive generale împreună cu transfuziile de sânge și tratamentul cu antibiotice cu spectru larg trebuie instituite după cum consideră necesar medicul dumneavoastră.

Antidot

Nu există antidot specific pentru supradozajul cu Vinorelbina Accord.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici. Alcaloizi din plante și alte medicamente din plante. Alcaloizi din Vinca și analogi, codul ATC: L01CA04.

Vinorelbina este o substanță activă antineoplazică din grupul alcaloizilor de vinca, dar spre deosebire de toți ceilalți alcaloizi din vinca, partea catarantină a vinorelbinei a suferit o modificare structurală. La nivel molecular, aceasta afectează echilibrul dinamic al tubulinei din sistemul microtubulilor al celulei. Vinorelbina inhibă polimerizarea tubulinei și se leagă preferențial de microtubulii mitotici, afectând numai la concentrații mari microtubulii axonici. Spiralizarea tubulinei este indusă în măsură mai mică decât în cazul vincristinei. Vinorelbina blochează mitoză în faza G2-M, determinând moartea celulei în interfază sau la următoarea mitoză.

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea utilizării vinorelbinei la copii și adolescenți. Datele clinice din două studii de fază II în care a fost utilizată vinorelbina la 33, respectiv 46 copii cu tumori solide recurente, incluzând rhabdomyosarcom, alte sarcoame ale țesuturilor moi, sarcom Ewing, liposarcom,

sarcom al sinovialei, fibrosarcom, tumori ale sistemului nervos central, osteosarcom, neuroblastom la doze cuprinse între 30 și 33.75 mg/m² Z1 și Z8 la fiecare 3 săptămâni sau săptămânal timp de 6 săptămâni la fiecare 8 săptămâni, nu au demonstrat o eficiență clinică importantă. Profilul de toxicitate a fost similar cu cel raportat la pacienții adulți (vezi pct 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametri farmacocinetici ai vinorelbinei au fost evaluați în sânge.

Distribuție

Volumul de distribuție la starea de echilibru este mare, în medie 21.2 l/kg-1 (interval: 7.5-39.71. kg-1), ceea ce indică o distribuție tisulară extinsă.

Vinorelbina se leagă moderat de proteinele plasmatică (13,5%), dar se leagă în cantitate mare de elementele sanguine, 78% din totalul a fost asociat cu trombocite și 4,8% din totalul vinorelbinei legate de sânge a fost asociat cu limfocite.

Există o captare a vinorelbinei la nivelul plămânilor, ca urmare a evaluării biopsiei chirurgicale a plămânilor, ceea ce indică o concentrație de până la 300 ori mai mare decât în ser. Vinorelbina nu se regăsește la nivelul sistemului nervos.

Metabolizare

Toti metaboliții vinorelbinei rezultă din izoenzima CYP3A4 a citocromului P450, cu excepția 4-O-deacetil-vinorelbinei, care este cel mai probabil obținut în urma acțiunii carboxilesterazei. 4-O-deacetil-vinorelbina este singurul metabolit activ și singurul observat în sânge.

Nu s-au observat sulfo- sau glucuro-noconjugați.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 40 ore. Clearance-ul în sânge este mare, apropiindu-se de fluxul sanguin hepatic. Valoarea lui medie este de 0,72 l.h-1.kg-1 (interval: 0.32-1.26 l.h-1.kg-1).

Eliminarea renală este mică (<20% din doză intravenoasă administrată) și constă principal în compusul-părinte.

Calea principală de eliminare este cea prin canalele biliare, atât sub formă de metaboliți, cât și sub formă de vinorelbina nemodificată, care reprezintă compusul părinte excretat care este recuperat.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală sau hepatică

Nu a fost studiat efectul disfuncției renale asupra eliminării vinorelbinei. Totodată, datorită excreției renale mici, nu este indicată reducerea dozelor.

Un prim studiu a raportat efectele insuficienței hepatice asupra farmacocineticii vinorelbinei.

Acest studiu a fost efectuat la pacienții cu metastaze hepatice provenite de la cancerul de sân și s-a concluzionat prin faptul că modificări ale clearance-ului mediu al vinorelbinei apar numai când există o afectare hepatică mai mare de 75%.

A fost efectuat un studiu farmacocinetic de fază I cu doză ajustabilă la pacienții cu insuficiență hepatică: 6 pacienți prezentând insuficiență hepatică moderată [bilirubină <2 x LSVN și aminotransferaze <5 x LSVN] tratați cu doze de până la 25 mg/m² și la 8 pacienți cu cancer prezentând insuficiență hepatică severă (bilirubină >2 x LSVN și/sau aminotransferaze >5 x LSVN) tratați cu doze de până la 20 mg/m². Clearance-ului total mediu la cele două grupe a fost similar cu cel al pacienților cu funcție hepatică normală.

De aceea, farmacocinetica vinorelbinei nu este modificată la pacienții care suferă de insuficiență hepatică moderată sau severă.

Cu toate acestea, ca o măsură de precauție, se recomandă administrarea unei doze reduse de 20 mg/m² și monitorizare a parametrilor de sânge la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct 4.2 și 4.4).

Vârșnici

Un studiu cu Vinoralbină Accord la pacienții vârstnici (≥ 70 ani) cu cancer pulmonar cu celule non-mici (NSCLC) a demonstrat că farmacocinetica vinorelbinei nu a fost influențată de vârstă. Cu toate acestea, deoarece pacienții vârstnici sunt vulnerabili, se recomandă precauție în cazul creșterii dozei de Vinoralbină Accord (vezi pct. 4.2)

Legătura farmacocinetică/farmacodinamie

O legătură puternică a fost demonstrată între expunerea la sânge și PMN sau reducerea numărului de leucocite.

5.3 Date preclinice de siguranță

Limita toxicității la animale este deprimarea măduvei osoase. În studiile la animale, vinorelbina a indus aneuploidie și poliploidie.

Se poate presupune că vinorelbina poate provoca, de asemenea, efecte genotoxice la om (inducerea aneuploidiei și poliploidiei).

Rezultatele studiilor privind potențialul carcinogen la șoarece și șobolan au fost negative, dar numai doze mici au fost testate.

În studiile de reproducere la animale, s-au observat efecte la doze subterapeutice. Au fost observate embrio și fetotoxicitate, precum retard intra-uterin de creștere și osificare întârziată. Teratogenitatea (fuziune a vertebrelor, coaste lipsă) a fost observată la doze toxice materne. În plus, spermatogeneza și secreția prostatei și a veziculelor seminale au fost reduse, dar fertilitatea la șobolan nu a fost diminuată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

- Vinoralbină Accord nu trebuie să fie diluat cu soluții alcaline (risc de precipitare).
- Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte preparate decât cele menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Ambalaj nedeschis: 2 ani

Perioada de valabilitate după diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru un interval de 24 de ore la 25° C.

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere/diluare nu exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat după diluare. În cazul în care nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

A nu se congela.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C -8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Vinorelbina Accord este ambalat în flacon de tip I din sticlă incoloră cu dop din cauciuc bromobutilic și sigiliu albastru din aluminiu de tip flip-off.

Vinorelbina Accord este disponibil în:

Flacon - 1 unitate (e) - 1 ml

Flacon - 1 unitate (e) - 5 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Prepararea și administrarea de vinorelbina trebuie făcută numai de personal specializat.

Trebuie luate în considerare măsuri de precauție pentru a evita expunerea personalului în timpul sarcinii.

Echipamente adecvate de siguranță, ochelari de protecție, mănuși de unică folosință, șorț de unică folosință și mască de față ar trebui să fie purtate. Seringile și seturile de perfuzie trebuie asamblate cu atenție pentru a evita scurgerile (este recomandată utilizarea canulelor Luer). Produșii de excreție și voma trebuie manipulate cu grijă.

Scurgerile și prelingerile trebuie șterse. Contactul cu ochiul trebuie să fie strict evitat. Spălarea imediată a ochiului cu o soluție salină normală ar trebui să fie efectuată în cazul în care are loc un contact. La finalul procedurii, orice suprafață expusă trebuie complet curățată și fața și mâinile spălate.

Nu există nici o incompatibilitate între Vinorelbina Accord și flacoanele din sticlă transparentă, sau pungi PVC sau din acetat de vinil, sau seturi de perfuzie cu tuburi din PVC. Vinorelbina Accord poate fi administrată prin bolus lent (6-10 minute) după diluare în 20-50 ml de ser fiziologic normal sau glucoză 50 mg/ml (5%), fie printr-o perfuzie de scurtă durată (20-30 minute) după diluare în 125 ml de ser fiziologic sau glucoză 50 mg/ml (5%). Administrarea trebuie întotdeauna urmată de o perfuzie cu cel puțin 250 ml ser fiziologic pentru a spăla vena.

Vinorelbina Accord trebuie administrat numai intravenos. Este foarte important să vă asigurați că canulei este plasat cu precizie în vena înainte de injectare este începută. În cazul în care Vinorelbina Accord se infiltrează în țesutul din jur în timpul administrării intravenoase, poate să apară o iritație substanțială. În acest caz, injectarea trebuie întreruptă, vena spălată cu soluție salină normală, iar restul dozei trebuie administrată într-o altă venă. În caz de extravazare, glucocorticoizi poate fi administrat intravenos pentru a reduce riscul de flebita.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa
Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13598/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Februarie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2024