

Rezumatul caracteristicilor produsului

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vinorelbină Accord 20 mg capsule moi

Vinorelbină Accord 30 mg capsule moi

Vinorelbină Accord 80 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

20 mg: Fiecare capsulă moale conține vinorelbină tartrat echivalent cu vinorelbină 20 mg.

30 mg: Fiecare capsulă moale conține vinorelbină tartrat echivalent cu vinorelbină 30 mg.

80 mg: Fiecare capsulă moale conține vinorelbină tartrat echivalent cu vinorelbină 80 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

20 mg: Fiecare capsulă moale conține 8,03 mg de sorbitol (sub formă de sorbitol lichid parțial deshidratat) și 2,89 mg de etanol.

30 mg: Fiecare capsulă moale conține 13,65 mg de sorbitol (sub formă de sorbitol lichid parțial deshidratat) și 4,35 mg de etanol.

80 mg: Fiecare capsulă moale conține 24,09 mg de sorbitol (sub formă de sorbitol lichid parțial deshidratat) și 11,56 mg de etanol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule moi

20 mg

Capsulă gelatinoasă moale, ovală (9,3 mm x 6,7 mm), maronie deschisă, opacă, fără defecte de suprafață, inscripționată cu „JJ1”, cu negru, care conține un lichid limpede, incolor.

30 mg

Capsulă gelatinoasă moale, de formă alungită (15 mm x 6,2 mm), roz, opacă, fără defecte de suprafață, inscripționată cu „JJ2”, cu negru, care conține un lichid limpede, incolor.

80 mg

Capsulă gelatinoasă moale, de formă alungită (20,5 mm x 8 mm), galbenă-pal, opacă, fără defecte de suprafață, inscripționată cu „JJ3”, cu negru, care conține un lichid limpede, incolor.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Vinorelbină Accord este indicat la pacienții adulți pentru tratamentul:

- cancerului pulmonar non-microcelular în stadiu avansat în monoterapie sau în asociere cu altă chimioterapie.

- ca tratament adjuvant al cancerului pulmonar non-microcelular în asociere cu chimioterapie pe bază de platină.
- cancerului mamar în stadiu avansat în monoterapie sau în asociere cu alți agenți.

4.2 Doze și mod de administrare

Utilizarea capsulelor moi trebuie avută în vedere în cazurile în care nu este posibilă administrarea intravenoasă a vinorelbinei (vezi pct. 4.4).

Doze

Pacienți adulți

În monoterapie, schema recomandată este:

Primele trei administrări

60 mg/m² de suprafață corporală, administrat o dată pe săptămână

Administrări ulterioare

După a treia administrare, este recomandat a se mări doza de vinorelbina la 80 mg/m² o dată pe săptămână, exceptând pacienții al căror număr de neutrofile a scăzut o dată < 500/mm³ sau de mai multe ori între 500 și 1 000/mm³ în timpul primelor trei administrări de 60 mg/m².

Numărul de neutrofile în timpul primelor trei administrări de 60 mg/m ² /săptămână	Neutrofile > 1 000	Neutrofile Între ≥ 500 și < 1 000 (1 episod)	Neutrofile Între ≥ 500 și < 1 000 (2 episoade)	Neutrofile < 500
Doza recomandată începând cu cea de-a patra administrare	80	80	60	60

Modificarea dozei

Pentru orice administrare a planificată a fi de 80 mg/m², dacă numărul neutrofilelor scade sub 500/mm³ sau a scăzut de mai multe ori între 500 și 1 000/mm³, administrarea trebuie să fie amânată până la recuperare, iar doza redusă de la 80 la 60 mg/m² per săptămână în timpul următoarelor 3 administrări.

Numărul de neutrofile după cea de-a patra administrare de 80 mg/m ² /săptămână	Neutrofile > 1 000	Neutrofile Între ≥ 500 și < 1 000 (1 episod)	Neutrofile Între ≥ 500 și < 1 000 (2 episoade)	Neutrofile < 500
Doza recomandată începând cu următoarea administrare	80		60	

Doza poate fi crescută din nou de la 60 la 80 mg/m² pe săptămână, dacă numărul de neutrofile nu a scăzut sub 500/mm³ sau de mai multe ori între 500 și 1 000/mm³ în timpul celor 3 administrări de 60 mg/m² conform regulilor definite anterior pentru primele 3 administrări.

Pentru terapiile asociate, doza și schema de tratament vor fi adaptate conform protocolului terapeutic.

Pe baza studiilor clinice, s-a demonstrat că doza orală de 80 mg/m² a corespuns unei cantități de 30 mg/m² administrate intravenos, iar doza orală de 60 mg/m² a corespuns unei cantități de 25 mg/m². Aceasta a reprezentat baza pentru terapiile asociate care alternează formele IV și formele orale care îmbunătățesc confortul pacientului.

Sunt disponibile capsule cu concentrații diferite (20, 30, 80 mg) pentru a alege asocierea adecvată pentru dozarea corectă.

Tabelul următor prezintă doza necesară pentru intervalele adecvate de suprafață corporală (SC).

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

Chiar și pentru pacienții cu SC ≥ 2 m², doza totală nu trebuie să depășească niciodată 120 mg pe săptămână la 60 mg /m² și 160 mg pe săptămână la 80 mg/m².

Administrare

Vinorelbina Accord trebuie administrat strict pe cale orală.

Capsula de Vinorelbina Accord trebuie înghițită întreagă, cu apă, fără a fi mestecată, suptă sau dizolvată pentru că lichidul din interiorul acesteia este iritant și poate fi dăunător, dacă intră în contact cu pielea, ochii sau membranele mucoase.

Se recomandă administrarea capsulei împreună cu alimente.

Pacienți vârstnici

Din experiența clinică nu s-au identificat diferențe semnificative între pacienți vârstnici cu privire la rata de răspuns, deși nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare a unora dintre acești pacienți. Vârsta nu modifică farmacocinetica vinorelbinei (vezi pct. 5.2).

Populația pediatrică

Siguranța și eficacitatea la copii nu au fost stabilite și, prin urmare, administrarea nu este recomandată (vezi pct. 5.1).

Insuficiență hepatică

Vinorelbina poate fi administrată în doza standard de 60 mg/m²/săptămână pacienților cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină < 1,5 x LSVN și ALT și/sau AST între 1,5 și 2,5 x LSVN).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina între 1,5 și 3,0 x LSVN, indiferent de nivelul ALT și/sau AST), vinorelbina trebuie administrată în doză de 50 mg/m²/săptămână.

Administrarea vinorelbinei pacienților cu insuficiență hepatică severă **nu este recomandată pentru că nu există date suficiente la această populație pentru a determina farmacocinetica, eficacitatea și siguranța** (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Deoarece excreția renală este minoră, nu există justificare farmacocinetică pentru reducerea dozei de vinorelbina la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Trebuie respectate instrucțiunile specifice pentru manipularea medicamentului Vinorelbina Accord (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă, alți alcaloizi din vinca sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Boală care afectează în mod semnificativ absorbția
- Antecedente de rezecție chirurgicală semnificativă a stomacului sau a intestinului subțire.
- Numărul neutrofilelor $< 1\,500/\text{mm}^3$ sau infecție severă prezentă sau recentă (în decurs de 2 săptămâni).
- Numărul trombocitelor $< 100\,000/\text{mm}^3$
- Alăptare (vezi pct. 4.6)
- Pacienți care necesită oxigenoterapie pe termen lung
- În asociere cu vaccinul împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări speciale

Vinorelbina trebuie prescrisă numai de către un medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei, care are posibilitatea monitorizării tratamentelor cu medicamente citotoxice.

Dacă pacientul mestecă sau suge capsula din greșeală, lichidul conținut de capsulă este iritant. Se clătește cavitatea bucală cu apă sau, de preferat, cu o soluție salină izotonă.

În cazul în care capsula a fost secționată sau deteriorată, conținutul lichid este unul iritant și poate cauza leziuni dacă intră în contact cu pielea, mucoasa sau ochii. Capsulele deteriorate nu trebuie înghițite și trebuie returnate farmaciei, spitalului sau medicului pentru a fi distruse în mod adecvat. Dacă se produce orice tip de contact, trebuie să vă spălați cu apă sau, de preferat, cu soluție salină izotonă.

Dacă apar vărsături la câteva ore de la administrarea medicamentului, nu repetați administrarea dozei. Tratamentul de susținere (precum metoclopramida sau antagoniștii 5HT_3 , de exemplu, ondansetron sau granisetron) poate reduce apariția acestora (vezi pct. 4.5).

Medicamentul Vinorelbina capsule moi este asociat cu o incidență mai mare a greței/vărsăturilor decât formularea intravenoasă.

Profilaxia primară cu antiemetice și administrarea capsulelor împreună cu alimente sunt recomandate pentru că s-a dovedit că și acestea reduc incidența greței și a vărsăturilor (vezi pct. 4.2).

În cazul pacienților cărora li se administrează concomitent morfină sau analgezice opioide: sunt recomandate laxative și monitorizarea atentă a tranzitului intestinal. Prescrierea laxativelor poate fi adecvată pacienților cu antecedente de constipație.

Cantitatea de etanol dintr-o singură capsulă moale de 20 mg de Vinorelbina Accord este echivalentă cu mai puțin de 1 ml de bere și 1 ml de vin.

Cantitatea de etanol dintr-o singură capsulă moale de 30 mg de Vinorelbina Accord este echivalentă cu mai puțin de 1 ml de bere și 1 ml de vin.

Cantitatea de etanol dintr-o singură capsulă moale de 80 mg de Vinorelbina Accord este echivalentă cu mai puțin de 1 ml de bere și 1 ml de vin.

Cantitatea redusă de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

20 mg: Acest medicament conține 8,03 mg de sorbitol (sub formă de sorbitol lichid parțial deshidratat) în fiecare capsulă moale.

30 mg: Acest medicament conține 13,65 mg de sorbitol (sub formă de sorbitol lichid parțial deshidratat) în fiecare capsulă moale.

80 mg: Acest medicament conține 24,09 mg de sorbitol (sub formă de sorbitol lichid parțial deshidratat) în fiecare capsulă moale.

Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie luate în considerare.

Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

Trebuie efectuată o monitorizare hematologică atentă în timpul tratamentului (determinarea nivelului hemoglobinei și numărului leucocitelor, neutrofilelor și trombocitelor în ziua fiecărei noi administrări).

Doza trebuie stabilită în funcție de statusul hematologic:

- Dacă numărul neutrofilelor este sub $1\,500/\text{mm}^3$ și/sau numărul trombocitelor este sub $100\,000/\text{mm}^3$, tratamentul trebuie amânat până la normalizarea parametrilor.
- Pentru creșterea dozei de la 60 la 80 mg/m^2 pe săptămână, după a treia administrare: vezi pct. 4.2.
- În cazul schemei cu 80 mg/m^2 , dacă numărul neutrofilelor este sub $500/\text{mm}^3$ sau de mai multe ori între 500 și $1\,000/\text{mm}^3$, tratamentul trebuie amânat până la normalizarea parametrilor. Administrarea trebuie nu numai amânată, ci și redusă la 60 mg/m^2 pe săptămână. Doza poate fi crescută din nou de la 60 la 80 mg/m^2 pe săptămână (vezi pct. 4.2).

În timpul studiilor clinice în cadrul cărora tratamentele au fost inițiate cu 80 mg/m^2 , câțiva pacienți au prezentat complicații de tipul neutropeniei excesive, incluzându-i aici pe cei cu status de performanță precar. Prin urmare, se recomandă ca doza de început să fie 60 mg/m^2 și apoi mărită la 80 mg/m^2 dacă doza este tolerată (vezi pct. 4.2).

Dacă pacienții prezintă semne sau simptome care indică o infecție, se recomandă examinare urgentă.

Precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă precauție specială la la la prescriere în cazul pacienților cu :

- antecedente de boală cardiacă ischemică (vezi pct. 4.8)
- status de performanță precar.

Vinorelbina nu trebuie administrată concomitent cu radioterapie în cazul în care câmpul de tratament include ficatul.

Acest medicament este contraindicat în asociere cu vaccinul febrei galbene, iar administrarea concomitentă cu alte vaccinuri vii atenuate nu este recomandată (vezi pct. 4.3).

Este necesară precauție la asocierea vinorelbinei cu inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5) și asocierea cu fenitoină (ca în cazul tuturor citotoxicelor) și cu itraconazol (similar tuturor alcaloizilor din vinca) nu este recomandată.

Vinorelbina administrată oral a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică în următoarele doze:

- 60 mg/m^2 la 7 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina $< 1,5 \times \text{LSVN}$ și ALT și/sau AST între $1,5$ și $2,5 \times \text{LSVN}$);
- 50 mg/m^2 la 6 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina între $1,5$ și $3 \times \text{LSVN}$, indiferent de nivelul ALT și AST).

Siguranța și farmacocinetica vinorelbinei nu au fost modificate la acești pacienți la dozele testate.

Vinorelbina administrată oral nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, prin urmare utilizarea la acești pacienți **nu este recomandată** (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Întrucât medicamentul se excretă puțin la nivel renal, nu există motive farmacocinetice pentru a reduce doza de vinorelbina la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 5.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrare concomitentă contraindicată

Vaccinul febrei galbene este contraindicat din cauza riscului de boală vaccinală generalizată letală (vezi pct. 4.3).

Administrare concomitentă nerecomandată

Vaccinuri vii atenuate: (pentru vaccinul febrei galbene, consultați Administrare concomitentă contraindicată) similar tuturor citotoxicelor, risc de boală vaccinală generalizată, posibil letală. Acest risc este crescut la pacienții care sunt deja imunodeprimați de afecțiunea preexistentă. Se recomandă administrarea unui vaccin inactivat atunci când acesta există (de exemplu, poliomielită) (vezi pct. 4.4).

Fenitoina: similar tuturor citotoxicelor, risc de exacerbare a convulsiilor cauzat de scăderea absorbției fenitoinii de către medicamentele citotoxice sau de pierdere a eficacității medicamentelor citotoxice din cauza metabolizării hepatice crescute a fenitoinii.

Itraconazol: similar tuturor alcaloizilor din vinca, neurotoxicitate crescută a alcaloizilor din vinca în urma scăderii metabolizării lor hepatice.

Administrare concomitentă care trebuie avută în vedere

Cisplatină: Nu există interacțiune farmacocinetică mutuală la asocierea vinorelbinei cu cisplatina în mai multe cicluri de tratament. Cu toate acestea, incidența granulocitopeniei asociată cu administrarea vinorelbinei în asociere cu cisplatina este mai mare decât cea cauzată de vinorelbină în monoterapie.

Mitomycină C: risc crescut de bronhospasm și dispnee; în cazuri rare s-a observat pneumonita interstițială.

Ciclosporină, tacrolimus: imunosupresie accentuată cu risc de limfoproliferare.

Întrucât alcaloizii din vinca sunt cunoscuți ca substraturi pentru glicoproteina-P și, în absența unui studiu specific, se recomandă precauție la administrarea vinorelbinei cu modulatori puternici ai acestor transportori membranari.

Asocierea vinorelbinei cu alte medicamente cu toxicitate cunoscută pentru măduva osoasă poate duce la exacerbarea reacțiilor adverse determinate de mielosupresie.

Nu a fost observată o interacțiune farmacocinetică semnificativă din punct de vedere clinic la asocierea vinorelbinei cu alte medicamente chimioterapice (paclitaxel, docetaxel, capecitabină și ciclofosfamidă administrată oral).

Deoarece CYP3A4 este implicată în principal în metabolizarea vinorelbinei, asocierea acesteia cu inhibitori puternici ai acestei izoenzime (de exemplu, antimicotice azolice, precum ketoconazol, itraconazol) poate crește concentrația vinorelbinei în sânge, iar asocierea cu inductori puternici ai acestei izoenzime (de exemplu, rifampicina, fenitoina) poate scădea concentrația vinorelbinei în sânge.

Medicamentele antiemetice cum sunt antagoniștii 5HT₃ (de exemplu, ondansetron, granisetron), nu modifică farmacocinetica vinorelbinei capsule moi (vezi pct. 4.4).

O incidență crescută a neutropeniei grad 3/4 a fost sugerată de asocierea vinorelbinei injectabile și lapatinib într-un studiu clinic de fază I. În acest studiu, doza recomandată de vinorelbină injectabilă administrată în cicluri de 3 săptămâni în ziua 1 și ziua 8 a fost 22,5 mg/m² când a fost asociată cu lapatinib 1000 mg zilnic. Acest tip de asociere ar trebui administrat cu precauție.

Tratament cu medicamente anticoagulante: ca în cazul tuturor citotoxicelor, este necesară creșterea frecvenței monitorizării INR-ului (International Normalised Ratio, raportul normalizat internațional) din cauza posibilei interacțiuni cu anticoagulantele orale și a variabilității ridicate a coagulării sângelui la pacienții cu cancer.

Alimentele nu modifică farmacocinetica vinorelbinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date suficiente cu privire la utilizarea vinorelbinei la femeile gravide. Studiile la animale au arătat embriotoxicitate și teratogenitate (vezi pct. 5.3). Pe baza rezultatelor studiilor la animale și a acțiunii farmacologice a medicamentului, există un risc potențial de anomalii embrionare și fetale.

În consecință, vinorelbina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă beneficiul individual așteptat depășește clar riscurile potențiale. Dacă sarcina apare în timpul tratamentului, pacienta trebuie informată despre riscurile pentru făt și monitorizată cu grijă. Trebuie luată în considerare posibilitatea unui sfat genetic.

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 3 luni după terminarea tratamentului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vinorelbina se excretă în laptele matern uman.

Excreția vinorelbinei în laptele matern nu a fost analizată în studii la animale. Nu poate fi exclus un risc pentru sugar, prin urmare alăptarea trebuie întreruptă înainte de a începe tratamentul cu vinorelbina (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Bărbații cărora li se administrează vinorelbina sunt sfătuiți să nu conceapă copii în timpul tratamentului și cel puțin 3 luni după încetarea acestuia. Înainte de tratament, trebuie solicitate recomandări privind conservarea spermei din cauza șanselor de infertilitate ireversibilă, ca urmare a tratamentului 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 conform profilului farmacodinamic vinorelbina nu afectează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Totuși, este necesară precauție la pacienții cărora li se administrează vinorelbina, având în vedere unele reacții adverse la medicament: vezi pct. 4.8.

4.8 Reacții adverse

Frecvența totală raportată a reacțiilor adverse a fost determinată în studii clinice cu 316 pacienți (132 de pacienți cu cancer pulmonar non-microcelular și 184 de paciente cu cancer mamar) care au primit schema recomandată de vinorelbina (primele trei administrări la 60 mg/m²/săptămână urmate de 80 mg/m²/săptămână).

Reacțiile adverse raportate sunt enumerate mai jos pe clase de aparate, sisteme și organe și după frecvență.

Reacțiile adverse suplimentare din experiența post-comercializare au fost adăugate conform clasificării MedDRA cu frecvență *necunoscută*.

Reacțiile adverse au fost descrise folosind criteriile de toxicitate comune NCI.

Foarte frecvente	≥ 1/10
Frecvente	≥ 1/100 până la < 1/10
Mai puțin frecvente	≥ 1/1 000 până la < 1/100
Rare	≥ 1/10 000 până la < 1/1 000

Foarte rare	<1/10 000
Cu frecvență necunoscută	Experiența ulterioară punerii pe piață

Reacții adverse raportate în cazul capsulelor moi de vinorelbina:

Experiența dinaintea punerii pe piață:

Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent sunt deprimarea măduvei osoase cu neutropenie, anemie și trombocitopenie, toxicitate gastrointestinală cu greață, vărsături, diaree, stomatită și constipație. Oboseala și febra au fost, de asemenea, raportate foarte frecvent.

Experiența ulterioară punerii pe piață:

Vinorelbina capsule moi este folosită în monoterapie sau în asociere cu alți agenți chimioterapici, precum cisplatina sau capecitabina.

Cele mai frecvente clase de sisteme și organe asociate cu experiența ulterioară punerii pe piață sunt: „Tulburări hematologice și limfatice”, „Tulburări gastrointestinale” și „Tulburări generale și afecțiuni la locul administrării”. Aceste informații sunt în concordanță cu experiența dinaintea punerii pe piață.

Infecții și infestări

Foarte frecvente: Infecții bacteriene, virale sau fungice, fără neutropenie, cu diferite localizări G1-4: 12,7 %; G3-4: 4,4 %.

Frecvente: Infecțiile bacteriene, virale sau fungice ca urmare a deprimării măduvei osoase și/sau a compromiterii sistemului imun (infecții neutropenice) sunt de obicei reversibile cu un tratament adecvat. Infecție neutropenică G3-4: 3,5 %.

Cu frecvență necunoscută: Sepsis neutropenic; Septicemie complicată și uneori letală Sepsis grav cu insuficiență a altor organe Septicemie.

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: Deprimare a măduvei osoase având drept rezultat, în principal, neutropenie G1-4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G4: 25,9 %, care este reversibilă și reprezintă toxicitatea care limitează doza. Leucopenie G1-4: 70,6 %; G3: 24,7 %; G4: 6 %. Anemie G1-4: 67,4 %; G3-4: 3,8 %. Trombocitopenie G1-2: 10,8 %.

Frecvente: Neutropenie G4, asociată cu febră peste 38 °C, inclusiv neutropenie febrilă: 2,8 %.

Cu frecvență necunoscută: Trombocitopenie G3-4. Pancitopenie.

Tulburări endocrine

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

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente: Anorexie G1-2: 34,5 %; G3-4: 4,1 %.

Cu frecvență necunoscută: Hiponatremie severă

Tulburări psihice

Frecvente: Insomnie: G1-2: 2,8 %.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Tulburări neurosenzitive G1-2: 11,1 % au fost în general limitate la pierderea reflexelor tendinoase și rareori severe.

Frecvente: Tulburări neuromotorii G1-4: 9,2 %; G3-4: 1,3 %.
Cefalee: G1-4: 4,1 %, G3-4: 0,6 %.
Amețeală: G1-4: 6 %; G3-4: 0,6 %.
Tulburări ale gustului: G1-2: 3,8 %.
Mai puțin frecvente: Ataxie grad 3: 0,3 %.

Tulburări oculare

Frecvente: Tulburări vizuale G1-2: 1,3 %.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: Insuficiență cardiacă și disritmie cardiacă.

Cu frecvență necunoscută: Infarct miocardic la pacienții cu antecedente medicale de boală cardiacă sau cu factori de risc cardiac.

Tulburări vasculare

Frecvente: Hipertensiune arterială G1-4: 2,5 %; G3-4: 0,3 %.
Hipotensiune arterială G1-4: 2,2 %; G3-4: 0,6 %.

Tulburări ale sistemului respirator, toracice și mediastinale

Frecvente: Dispnee G1-4: 2,8 %; G3-4: 0,3 %.
Tuse: G1-2: 2,8 %.

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: Foarte frecvente: Greață G1-4: 74,7 %; G3-4: 7,3 %.
Vărsături G1-4: 54,7 %; G3-4: 6,3 %; tratamentul de susținere, precum cel cu antagoniștii 5HT₃ (ondansetron), poate reduce incidența greței și vărsăturilor (vezi pct. 4.4).
Diaree G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7 %.
Stomatită G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9 %.
Dureri abdominale: G1-4: 14,2 %.
Constipație G1-4: 19 %; G3-4: 0,9 %. Prescrierea laxativelor poate fi adecvată pacienților cu antecedente de constipație și/sau care primesc tratament concomitent cu analgezice opioide (vezi pct. 4.4).
Tulburări gastrice: G1-4: 11,7 %.
Frecvente: Esofagită G1-3: 3,8 %; G3: 0,3 %.
Disfagie: G1-2: 2,3 %.
Mai puțin frecvente: Ileus paraltic G3-4: 0,9 % (letal în cazuri excepționale), tratamentul poate fi reluat după restabilirea tranzitului intestinal normal.
Cu frecvență necunoscută: Sângerări gastrointestinale.

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: Tulburări hepatice: G1-2: 1,3 %.
Cu frecvență necunoscută: Creșteri tranzitorii ale valorilor depistate în urma testelor funcției hepatice G1-2.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Foarte frecvente: Alopecie în general ușoară G1-2: poate apărea în 29,4 % din cazuri.
Reacții cutanate G1-2: 5,7 %.

Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: Artralgie, inclusiv dureri la nivelul maxilarului,
Mialgie: G1-4: 7 %, G3-4: 0,3 %.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: Disurie G1-2: 1,6 %.
Alte tulburări genitourinare G1-2: 1,9 %.

Tulburări generale și afecțiuni la locul administrării

Foarte Oboseală/stare de rău G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5 %; febră G1-4: 13,0 %, G3-4: 12,1 %.
Frecvente: Dureri, inclusiv dureri la locul tumorii G1-4: 3,8 %, G3-4: 0,6 %.
Frisoane: G1-2: 3,8 %.

Investigații diagnostice

Foarte Scădere în greutate G1-4: 25 %, G3-4: 0,3 %.
Frecvente: Creștere în greutate G1-2: 1,3 %.

Au fost raportate următoarele reacții adverse suplimentare la medicament pentru formula intravenoasă a vinorelbinei: reacții alergice sistemice, parestezii severe, slăbiciune a extremităților inferioare, tulburări de ritm cardiac, înroșire, extremități reci, colaps, angină pectorală, bronhospasm, pneumopatie interstițială, pancreatită, sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare, sindromul de detresă respiratorie acută.

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 direct 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 poate produce hipoplazie medulară uneori asociată cu infecție, febră, ileus paralytic și afecțiuni hepatice.

Tratament

Măsurile generale de suport împreună cu transfuzii de sânge și tratamentul cu antibiotice cu spectru larg trebuie instituite, după cum consideră necesar medicul. Nu se cunoaște niciun antidot pentru vinorelbina. Se recomandă monitorizarea atentă a funcției hepatice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, alcaloizi din vinca și analogi,
codul ATC: L01CA04

Mecanism de acțiune

Vinorelbina este un medicament antineoplazic din familia alcaloizilor din vinca, dar spre deosebire de toți ceilalți alcaloizi din vinca, partea catarantină a vinorelbinei a fost modificată structural. La nivel molecular, aceasta acționează asupra echilibrului dinamic al tubulinei din sistemul microtubulilor celulei. 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.

Copii și adolescenți Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea tratamentului cu vinorelbina la copii și adolescenți. Datele clinice din două studii de fază II în care a fost utilizată vinorelbina administrată intravenos la 33 și 46 de pacienți pediatrici cu tumori solide recurente, incluzând rabdomiosarcom, alte sarcoame ale țesuturilor moi, sarcom Ewing, liposarcom, sarcom sinovial, fibrosarcom, cancer al sistemului nervos central, osteosarcom, neuroblastom la doze cuprinse 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 activitate 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.

Absorbție

După administrarea orală, vinorelbina este absorbită rapid, iar T_{max} este atins în intervalul 1,5 - 3 h cu o concentrație maximă în sânge (C_{max}) de aproximativ 130 ng/ml după o doză de 80 mg/m². Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 40 %, iar administrarea simultană a alimentelor nu modifică expunerea la vinorelbina.

Administrarea orală de 60 și 80 mg/m² conduce la concentrații sanguine comparabile cu cele atinse cu 25 și, respectiv, 30 mg/m² de vinorelbina administrată intravenos.

Concentrația sanguină a vinorelbinei crește proporțional cu doza administrată până la 100 mg/m². Variabilitatea interindividuală a expunerii este similară după administrarea pe cale intravenoasă și pe calea orală.

Distribuție

Volumul de distribuție la starea de echilibru este mare, în medie 21,2 l/kg (interval: 7,5 - 39,7 l/kg), ceea ce indică o distribuție tisulară extinsă.

Vinorelbina se leagă slab de proteinele plasmatice (13,5 %), dar se leagă puternic de celulele sanguine și mai ales de trombocite (78 %).

Există o captare semnificativă a vinorelbinei în țesutul pulmonar, așa cum a fost evaluată prin biopsiile chirurgicale ale plămânilor, ceea ce indică o concentrație de până la 300 de ori mai mare decât în ser. Vinorelbina nu se regăsește la nivelul sistemului nervos.

Metabolizare

Toți metaboliții vinorelbinei sunt formați de izoforma CYP3A4 a citocromilor P450, cu excepția 4-O-deacetilvinorelbinei, care este probabil formată de carboxilesteraze. 4-O-deacetilvinorelbina este singurul metabolit activ și metabolitul principal detectat în sânge.

Nu s-au găsit nici conjugați sulfat, nici glucuroconjugați.

Eliminare

Timpul de înjumătățire mediu terminal al vinorelbinei este de aproximativ 40 de ore. Clearance-ul sanguin este mare, apropiindu-se de fluxul sanguin hepatic și este de 0,72 l/h/kg (interval: 0,32 - 1,26 l/h/kg).

Eliminarea renală este mică (< 5 % din doza administrată) și constă în principal din compusul nemodificat. Excreția biliară este calea de eliminare predominantă atât a vinorelbinei nemodificate, care este compusul principal recuperat, cât și a metaboliților săi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică:

Nu au fost studiate efectele disfuncției renale asupra farmacocineticii vinorelbinei. Totuși, nu este indicată reducerea dozei de vinorelbina în cazul unei funcții renale reduse din cauza nivelului scăzut de eliminare renală.

Farmacocinetica vinorelbinei administrate pe cale orală nu a fost modificată după administrarea unei doze de 60 mg/m² la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina < 1,5 x LSVN și ALT și/sau AST între 1,5 și 2,5 x LSVN) și a unei doze de 50 mg/m² la pacienții cu tulburare hepatică moderată (bilirubina de la 1,5 la 3 x LSVN, indiferent de nivelul ALT și AST).

Siguranța și farmacocinetica vinorelbinei nu au fost modificate la acești pacienți la dozele testate.

Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, prin urmare utilizarea vinorelbinei nu este recomandată la acești pacienți (vezi pct. 4.2, 4.4).

Pacienți vârstnici

Un studiu cu vinorelbina administrată pe cale orală la pacienții vârstnici (≥ 70 ani) cu CPNMC a demonstrat că farmacocinetica vinorelbinei nu a fost influențată de vârstă. Totuși, pentru că pacienții vârstnici sunt vulnerabili, este necesară precauție la creșterea dozei de vinorelbina capsule moi (vezi pct. 4.2).

Relații farmacocinetice/farmacodinamice

S-a demonstrat o relație strânsă între concentrația sanguină și scăderea numărului de leucocite sau PMN.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efecte mutagene și oncogene

Vinorelbina a indus modificări cromozomiale, dar nu a fost mutagenă în testul Ames. Spiralizarea la mitoză produsă de vinorelbina poate determina o distribuție greșită a cromozomilor. În studiile la animale, vinorelbina a cauzat aneuploidie și poliploidie după administrarea intravenoasă. De asemenea, se poate presupune faptul că vinorelbina poate cauza efecte mutagene la om (aneuploidie). Rezultatele studiilor privind efectele carcinogenității, în cadrul cărora vinorelbina a fost administrată intravenos o dată la două săptămâni pentru a evita toxicitatea, au fost negative.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile asupra reproducerii pe animale au arătat că vinorelbina a avut toxicitate embrionară/fetală care a dus la teratogenезă. Nu s-au observat efecte la șobolanii care au primit 0,26 mg/kg la fiecare 3 zile. La șobolani a avut loc reducerea creșterii în greutate la descendenți de până la 7 săptămâni după naștere, ca urmare a administrării înainte și după naștere de 1,0 mg/kg intravenos, la fiecare 3 zile.

Siguranță farmacologică

Nu s-au observat efecte hemodinamice la câini, cărora le-a fost administrată vinorelbina în doza maximă tolerată, 0,75 mg/kg; s-au constatat doar câteva dereglări minore, nesemnificative, de repolarizare, ca și în cazul altor alcaloizi din vinca studiați.

Nu s-a observat niciun efect asupra aparatului cardiovascular la primatelor cărora li s-au administrat doze repetate de 2 mg/kg de vinorelbina pe o perioadă de 39 de săptămâni.

Toxicitate acută la animale

Semnele de supradozaj la animale includ pierdere a părului, comportament anormal (prostrație, somnolență), leziuni pulmonare, scădere în greutate și supresie a măduvei osoase, care variază în severitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Soluție conținută:

Macrogol 400

Glicerol 85%

Etanol anhidru

Apă purificată

Învelișul capsulei:

Gelatină RXL ADV.190 BLM

Glicerol

Sorbitol lichid parțial deshidratat (E 420)

Dioxid de titan (E 171)

Oxid galben de fer (E 172) (numai pentru 20 mg și 80 mg)

Oxid roșu de fer (E 172) (numai pentru 30 mg)

Cerneală de inscripționare

Shellac (E 904)

Oxid negru de fer (E 172)

Hidroxid de amoniu (E 527)

Propilen glicol (E 1520).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC/Al care conțin 1, 2, 3 sau 4 capsule moi.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

14877/2023/01-04

14878/2023/01-04

14879/2023/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare: Februarie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023