

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vinorelbina Labormed 20 mg capsule moi

Vinorelbina Labormed 30 mg capsule moi

Vinorelbina Labormed 80 mg capsule moi

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă moale conține vinorelbina tartrat 27,70 mg echivalent cu vinorelbina 20 mg.

Fiecare capsulă moale conține vinorelbina tartrat 41,55 mg echivalent cu vinorelbina 30 mg.

Fiecare capsulă moale conține vinorelbina tartrat 110,80 mg echivalent cu vinorelbina 80 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă moale de vinorelbina 20 mg conține sorbitol 38,4 mg.

Fiecare capsulă moale de vinorelbina 30 mg conține sorbitol 59,9 mg.

Fiecare capsulă moale de vinorelbina 80 mg conține sorbitol 99,9 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale

Vinorelbina Labormed 20 mg capsule moi: Capsule moi ovale, de culoare brun deschis, cu dimensiunea de 11x7 mm, umplute cu un lichid transparent, incolor până la slab gălbui.

Vinorelbina Labormed 30 mg capsule moi: Capsule moi ovale, de culoare roz, cu dimensiunea de 18x6 mm, umplute cu un lichid transparent, incolor până la slab gălbui.

Vinorelbina Labormed 80 mg capsule moi: Capsule moi ovale, de culoare galben pal, cu dimensiunea de 21x8 mm, umplute cu un lichid transparent, incolor până la slab gălbui.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Vinorelbina Labormed este indicat la adulți pentru:

- Tratamentul neoplasmului pulmonar altul decât cel cu celule mici, în stadiu avansat în monoterapie sau în combinație cu alte chimioterapice.
- Tratament adjuvant în neoplasmul pulmonar altul decât cel cu celule mici, în combinație cu chimioterapia cu derivați de platină
- Tratamentul cancerului de sân în stadiu avansat ca monoterapie sau în combinație cu alte medicamente.

#### 4.2 Indicații terapeutice

Vinorelbina Labormed trebuie prescris de un medic oncolog cu experiență în utilizarea chimioterapiei, într-o unitate medicală cu facilități pentru monitorizarea medicamentelor citotoxice.

### Doze

#### Adulți

În monoterapie, schema recomandată este:

#### *Primele trei administrări*

60 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală (SC), administrat o dată pe săptămână.

#### *Administrări ulterioare*

După a treia administrare, se recomandă creșterea dozei de vinorelbina la 80 mg/m<sup>2</sup> o dată pe săptămână, exceptând pacienții la care numărul neutrofilelor a scăzut o dată sub <500/mm<sup>3</sup> sau de mai multe ori între 500 și 1000/mm<sup>3</sup> în timpul primelor trei administrări de 60 mg/m<sup>2</sup>.

Numărătoarea neutrofilelor în timpul primelor 3 administrări de 60 mg/m <sup>2</sup> /săptămână	Neutrofile >1000	Neutrofile ≥500 și <1000 (1 episod)	Neutrofile ≥500 și <1000 (2 episoade)	Neutrofile <500
Doza recomandată începând cu a patra administrare	80	80	60	60

Pentru orice administrare planificată a fi de 80 mg/m<sup>2</sup>, dacă numărul neutrofilelor scade sub 500/mm<sup>3</sup> sau a scăzut de mai multe ori între 500 și 1000/mm<sup>3</sup> administrarea trebuie să fie amânată până la recuperare și doza redusă de la 80 la 60 mg/m<sup>2</sup>/săptămână în timpul următoarelor 3 administrări.

Numărul neutrofilelor după a patra administrare 80 mg/m <sup>2</sup> /săptămână	Neutrofile >1000	Neutrofile ≥500 și <1000 (1 episod)	Neutrofile ≥500 și <1000 (2 episoade)	Neutrofile <500
Doza recomandată începând cu următoarea administrare	80		60	

Este posibil să fie mărită doza din nou, gradual de la 60 la 80 mg/m<sup>2</sup> pe săptămână dacă numărul neutrofilelor nu a fost mai mic de 500/mm<sup>3</sup> sau mai mult decât o dată între 500 și 1000/mm<sup>3</sup> în timpul celor 3 administrări de 60 mg/m<sup>2</sup> conform regulilor anterior definite pentru primele 3 administrări.

Pe baza studiilor clinice, s-a demonstrat că doza orală de 80 mg/m<sup>2</sup> corespunde la 30 mg/m<sup>2</sup> forma intravenoasă, iar doza orală de 60 mg/m<sup>2</sup> la 25 mg/m<sup>2</sup> forma intravenoasă.

Acest lucru a constituit baza schemelor de asociere alternând formele injectabilă și orală, îmbunătățind confortul pacientului.

*Pentru terapia asociată*, doza și schema de tratament vor fi adaptate conform protocolului terapeutic.

Doza totală nu trebuie să depășească niciodată 120 mg pe săptămână la 60 mg/m<sup>2</sup> și 160 mg pe săptămână la 80 mg/m<sup>2</sup> chiar dacă SC a pacientului este ≥ 2 m<sup>2</sup>.

#### *Vârstnici*

Experiența clinică nu a detectat diferențe semnificative la pacienții vârstici, în ceea ce privește rata de răspuns, deși o sensibilitate mai mare la unii dintre pacienții vârstnici nu poate fi exclusă. Vârsta nu modifică farmacocinetica vinorelbinei (vezi pct 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficiența la copii nu au fost stabilite și prin urmare administrarea la copii nu este recomandată.

#### *Insuficiență hepatică*

Vinorelbina Labormed poate fi administrată la doza standard de 60 mg/m<sup>2</sup>/săptămână la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina <1,5 x ULN și ALT și/sau AST între 1,5 și 2,5 x ULN).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina între 1,5 și 3 x ULN, independent de valorile AST și ALT), Vinorelbina Labormed trebuie administrat în doza de 50 mg/m<sup>2</sup>/săptămână.

Este contraindicată administrarea Vinorelbina Labormed la pacienții cu insuficiență hepatică severă deoarece nu sunt date suficiente pe 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 Labormed la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### Mod de administrare

Vinorelbina Labormed trebuie administrat strict pe cale orală.

Capsulele de Vinorelbina Labormed trebuie înghițite întregi cu apă, fără a fi mestecate, supte sau dizolvate.

Se recomandă administrarea capsulei cu o masă ușoară.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Tulburări care afectează semnificativ absorbția
- Istoric de rezecție chirurgicală semnificativă a stomacului sau a intestinului subțire
- Numărul neutrofilelor <1500/mm<sup>3</sup> sau infecție severă prezentă sau recentă (în decursul ultimelor 2 săptămâni).
- Numărul trombocitelor <100000/mm<sup>3</sup>
- Alăptare (vezi pct. 4.6)
- Pacienții care necesită terapie cu oxigen pe termen lung
- În asociere cu vaccinul împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Atenționări speciale

Dacă pacientul mestecă sau suge din greșeală capsula, gura trebuie clătită cu apă sau preferabil cu soluție salină izotonă.

În cazul în care capsula prezintă scurgeri sau a fost 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 eliminate în mod adecvat. Dacă se produce orice tip de contact cu pielea, mucoasa sau ochii, trebuie efectuată imediat o spălare temeinică cu apă sau, de preferință, cu soluție salină izotonă.

Dacă apar vărsături la câteva ore de la administrarea medicamentului, nu repetați administrarea dozei. Tratamentul de susținere (precum metoclopramidul sau antagoniștii de 5HT<sub>3</sub>, adică ondasetron sau granisetron) poate reduce apariția acestora.

Vinorelbina capsule moi este asociată cu o incidență mai mare a reacțiilor adverse digestive greață/vărsături decât forma intravenoasă.

Se recomandă profilaxia primară cu antiemetice.

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

Dozele se vor stabili în funcție de statusul hematologic:

- Dacă numărul neutrofilelor este sub  $1500/\text{mm}^3$  și/sau numărul trombocitelor este sub  $100000/\text{mm}^3$ , atunci tratamentul trebuie amânat până la recuperare.
- Pentru creșterea dozei de la 60 la  $80 \text{ mg}/\text{m}^2$  pe săptămână, după a treia administrare, vezi pct 4.2.
- În cazul schemei cu  $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ , dacă numărul neutrofilelor este sub  $500/\text{mm}^3$  sau mai mult de o dată între 500 și  $1000/\text{mm}^3$ , administrarea trebuie amânată până la recuperare. Administrarea trebuie nu numai amânată ci și redusă la  $60 \text{ mg}/\text{m}^2$  pe săptămână. Este posibil ca doza să fie apoi din nou crescută gradat de la 60 la  $80 \text{ mg}/\text{m}^2$  pe săptămână (vezi pct. 4.2).

În timpul studiilor clinice unde tratamentele au fost începute cu  $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ , câțiva pacienți au dezvoltat complicații neutropenice excesive, incluzându-i aici pe cei cu status de performanță alterat. Prin urmare, este recomandat ca doza de început să fie  $60 \text{ mg}/\text{m}^2$  și apoi crescută treptat la  $80 \text{ mg}/\text{m}^2$  dacă doza este tolerată (vezi pct. 4.2).

Dacă pacienții prezintă semne sau simptome care indică o infecție, trebuie urgent investigați.

#### Precauții speciale pentru utilizare

Trebuie acordată o atenție deosebită atunci când se prescrie pentru pacienții:

- cu istoric de boală cardiacă ischemică
- cu status de performanță alterat.

Vinorelbina Labormed nu trebuie administrat 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 cu microorganisme vii atenuate nu este recomandată.

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

Vinorelbina administrată pe cale orală a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică la următoarele doze:

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

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

Vinorelbina administrată pe cale orală 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).

Medicamentul conține sorbitol. Trebuie luat în considerare efectul aditiv al medicamentelor administrate concomitent care conțin sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză). Conținutul de sorbitol din medicamentele pentru uz oral poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru uz oral administrate concomitent.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### **Interacțiuni comune tuturor citotoxicelor**

#### Anticoagulante orale

Din cauza riscului crescut de tromboză în cazul afecțiunilor tumorale, folosirea tratamentelor anticoagulante este frecventă. Dacă se decide tratarea concomitentă a unui pacient cu anticoagulante orale, este necesară creșterea frecvenței măsurărilor Raportului Normalizat Internațional (INR-ului), din cauza variabilității intra-individuale ridicate a coagulării sângelui, datorită bolilor și posibilei interacțiuni între anticoagulantele orale și citotoxice.

#### Asocieri concomitente contraindicate

Vaccinul împotriva febrei galbene este contraindicat din cauza riscului de boală vaccinală letală.

#### Asocieri concomitente nerecomandate

##### Vaccinuri vii atenuate

Risc de boală vaccinală generalizată, posibil letală. Riscul este crescut la pacienții care prezintă deja imunosupresia datorită bolii subiacente. Se recomandă utilizarea unui vaccin inactivat atunci când acesta există (de exemplu, poliomelită).

##### Fenitoina

Risc de exacerbare a convulsiilor prin inducerea scăderii absorbției gastro-intestinale a fenitoinii de către medicamentele citotoxice. Datorită creșterii metabolizării hepatice a fenitoinii (care duce la scăderea concentrației de vinorelbina din sânge), poate apărea reducerea eficacității vinorelbinei.

#### Asocieri concomitente de luat în considerare

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

### **Interacțiuni specifice alcaloizilor din vinca**

#### Asocieri concomitente nerecomandate

##### Itraconazol

Risc de neurotoxicitate crescută a vinorelbinei datorită scăderii metabolizării hepatice a vinorelbinei cauzată de itraconazol.

#### Asocieri concomitente de luat în considerare

##### Mitomycină C

Risc crescut de bronhospasm și dispnee, în cazuri foarte rare s-au observat pneumonite interstițiale.

Întrucât alcaloizii din vinca sunt substraturi pentru glicoproteina-P, și în absența unui studiu specific, se recomandă precauție când Vinorelbina Labormed este combinată cu modulatori puternici ai acestui transportor membranar.

### **Interacțiuni specifice vinorelbinei**

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

Nu există interacțiune farmacocinetică reciprocă la asocierea vinorelbinei cu cisplatin în mai multe cicluri de tratament. Cu toate acestea incidența granulocitopeniei asociată cu vinorelbina în combinație cu cisplatin a fost mai mare decât cea asociată vinorelbinei în monoterapie.

Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic, când se asociază vinorelbina cu alte câteva chimioterapice (paclitaxel, docetaxel, capecitabina și ciclofosfamidă administrată oral).

Deoarece CYP 3 A4 este principalul sistem enzimatic implicat în metabolizarea vinorelbinei, asocierea acesteia cu inhibitori puternici ai acestei izoenzime (de exemplu, ketoconazol, itraconazol) poate crește concentrația plasmatică a vinorelbinei, iar asocierea cu inductori puternici ai acestei izoenzime (de exemplu, rifampicina, fenitoina) poate scădea concentrația plasmatică a vinorelbinei.

Medicamentele antiemetice cum sunt antagoniștii de 5HT<sub>3</sub> (de exemplu, ondasetron, 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 IV și lapatinib într-un studiu clinic faza I. În acest studiu doza recomandată de vinorelbina IV administrată în cicluri de 3 săptămâni în ziua 1 și ziua 8 a fost 22,5 mg/m<sup>2</sup> când a fost asociată cu lapatinib 1000 mg zilnic. Acest tip de asociere ar trebui administrat cu precauție.

Alimentele nu modifică farmacocinetica vinorelbinei.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date suficiente cu privire la administrarea 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 posibil risc de anomalii embrionare și fetale.

Prin urmare Vinorelbina Labormed trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul individual așteptat depășește în mod clar riscurile posibile. Dacă sarcina apare în timpul tratamentului, gravida trebuie informată despre riscurile asupra copilului nenăscut și monitorizată cu atenție. Trebuie luată în considerare posibilitatea consultului genetic.

Femei aflate la vârsta fertilă/ contracepția la bărbați și femei

Din cauza potențialului genotoxic al vinorelbinei (vezi pct. 5.3), femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul terapiei cu vinorelbina și timp de 7 luni după tratament.

Bărbații trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu vinorelbina și timp de 4 luni după tratament.

Deoarece vinorelbina are efect genotoxic, se recomandă și consilierea genetică pentru pacienții care doresc să conceapă după terminarea tratamentului.

##### Alăptarea

Nu este cunoscut dacă vinorelbina se excretă în laptele matern.

Vinorelbina este contraindicată în timpul alăptării, iar tratamentul sau alăptarea trebuie întrerupte.

##### Fertilitatea

Bărbații tratați cu vinorelbina sunt sfătuiți să nu procreze în timpul tratamentului și timp de 4 luni după tratament. Înainte de tratament, bărbații pot fi sfătuiți să conserve spermă, din cauza șanselor de infertilitate ireversibilă, ca urmare a tratamentului cu vinorelbina.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dar pe baza profilului farmacodinamic vinorelbina nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, este necesară precauție la pacienții tratați cu vinorelbina luând în considerare unele reacții adverse ale medicamentului (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 altul decât cel cu celule mici și 184 de paciente cu cancer mamar) care au primit schema recomandată de vinorelbina (primele trei administrări la 60 mg/m<sup>2</sup> pe săptămână urmate de 80 mg/m<sup>2</sup> pe săptămână).

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate mai jos, în funcție de organul sau sistemul afectat și frecvență.

Reacțiile adverse din experiența după punerea pe piață și din studiile clinice au fost adăugate conform clasificării MedDRA cu *frecvență necunoscută*.

Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1,000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### Reacții adverse raportate în cazul capsulelor moi de vinorelbina:

##### **Experiența dinaintea punerii pe piață:**

Cele mai frecvente reacții adverse ale medicamentului sunt deprimarea măduvei osoase cu neutropenie, anemie și trombocitopenie, toxicitate gastrointestinală cu greață, vărsături, diaree, stomatită și constipație. Astenia și febra au fost, de asemenea, raportate foarte frecvent.

##### **Experiența după punerea pe piață:**

Vinorelbina capsule moi este folosită în monoterapie sau în asociere cu alte chimioterapice țintă cum sunt: cisplatina sau capecitabina.

Cele mai frecvente clase de sisteme și organe asociate cu experiența de după punerea pe piață sunt: „Tulburări hematologice și limfatice”, „Tulburări gastrointestinale” și „Tulburări generale și la nivelul locului de administrare”. 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:* Infecții bacteriene, virale sau fungice ca urmare a deprimării măduvei osoase și/sau a compromiterii sistemului imun (infecții neutropenice) sunt frecvent reversibile cu un tratament adecvat.  
Infecții neutropenice G3-4: 3,5%.

*Frecvență necunoscută:* Sepsis neutropenic.  
Septicemie complicată și uneori letală.  
Sepsis sever, uneori cu insuficiență multiplă de organ.  
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, include febra neutropenică: 2,8%.

*Frecvență necunoscută:* Trombocitopenia G3-4  
Pancitopenie

#### Tulburări endocrine

*Frecvență necunoscută:* Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)

#### Tulburări metabolice și de nutriție

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

*Frecvență necunoscută:* Hiponatremie severă

#### Tulburări psihice

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

#### Tulburări ale sistemului nervos

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

*Frecvente:* Tulburări neuromotorii G1-4: 9,2%; G3-4: 1,3%.  
Cefalee: G1-4: 4,1%, G3-4: 0,6%.  
Vertij: G1-4: 6%; G3-4: 0,6%.  
Tulburări ale gustului: G1-2: 3,8%.  
*Mai puțin frecvente:* Ataxie grad 3: 0,3%.  
*Frecvență necunoscută:* Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă.

#### Tulburări oculare

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

#### Tulburări cardiace

*Rare:* Insuficiența cardiacă și aritmii.

*Frecvență necunoscută:* Infarct miocardic la pacienții cu istoric 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 respiratorii, toracice și mediastinale

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

*Frecvență necunoscută:* Embolism pulmonar.

#### Tulburări gastrointestinale

*Foarte frecvente:* Greață G1-4: 74,7%; G3-4: 7,3%.  
Vărsături G1-4: 54,7%; G3-4: 6,3%; tratamentul simptomatic (cu setroni administrați per os) poate reduce incidența greței și vărsăturilor.  
Diaree G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7%.  
Stomatită G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9%.  
Durere abdominală: G1-4: 14,2%.  
Constipație G1-4: 19%; G3-4: 0,9% prescrierea laxativelor poate fi indicată la pacienții cu istoric de constipație și/sau care primesc concomitent tratament cu morfină sau morfino-mimetice.  
Tulburări gastrice: G1-4: 11,7%.

*Frecvente:* Esofagită G1-3: 3,8%; G3: 0,3%.  
Disfagie: G1-2: 2,3%.

*Mai puțin frecvente:* Ileus paralic G3-4: 0,9% (letal în cazuri excepționale) tratamentul poate fi reluat după restabilirea tranzitului intestinal normal.

*Frecvență necunoscută:* Sângerări gastrointestinale.

#### Tulburări hepatobiliare

*Frecvente:* Tulburări hepatice: G1-2: 1,3%.

*Frecvența necunoscută:* Creșterea tranzitorie a valorilor testelor funcției hepatice

#### Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

*Foarte frecvente:* Alopecie în general ușoară G1-2: 29,4% poate apărea.

*Frecvente:* Reacții cutanate G1-2: 5,7%.

#### Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv

*Frecvente:* Artralgie, include durere 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 genito-urinare G1-2: 1,9%.

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

*Foarte frecvente:* Astenie/stare de rău G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5 %.

Febră G1-4: 13,0%, G3-4: 12,1%.

*Frecvente:* Durere, include durere la locul tumorii G1-4: 3,8%, G3-4: 0,6%.

Frisoane: G1-2: 3,8%.

### Investigații diagnostice

*Foarte frecvente:* Scădere în greutate G1-4: 25%, G3-4: 0,3%.

*Frecvente:* Creștere în greutate G1-2: 1,3%.

Pentru forma farmaceutică cu administrare IV a vinorelbinei, au fost raportate următoarele reacții adverse: reacții alergice sistemice, paretezii severe, slăbiciunea membrelor inferioare, tulburări de ritm cardiac, înroșirea, răcirea extremităților, colaps, angină pectorală, bronhospasm, pneumopatie interstițială, pancreatită, sindromul de eritrodizestezie palmo-plantară.

### 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 din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Supradozajul poate produce hipoplazie medulară uneori asociată cu infecție, febră, ileus paralic și afecțiuni hepatice.

### Tratament

Trebuie instituite măsuri generale de suport împreună cu transfuzii de sânge, factori de creștere și tratament cu antibiotice cu spectru larg, după cum consideră necesar medicul. Nu se cunoaște un antidot specific pentru vinorelină. 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 echilibrul dinamic al tubulinei din sistemul microtubulilor celulei. Inhibă polimerizarea tubulinei și se leagă preferențial de microtubulii mitotici, afectând microtubulii axonici numai la concentrații mari. Spiralizarea tubulinei este indusă în măsură mai mică decât în cazul vincristinei.

Vinorelbina blochează mitoza în faza G2-M, determinând moartea celulei în interfază sau la următoarea mitoză.

### Copii și adolescenți

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 maligne ale sistemului nervos central, osteosarcom, neuroblastom la doze cuprinse între 30 și 33,75 mg/m<sup>2</sup> în 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.

### Absorbție

După administrarea orală, vinorelbina este absorbită rapid, iar T<sub>max</sub> este atins în intervalul 1,5 - 3 ore cu o concentrație maximă în sânge (C<sub>max</sub>) de aproximativ 130 ng/ml după o doză de 80 mg/m<sup>2</sup>. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 40%, iar administrarea simultană a alimentelor nu modifică expunerea la vinorelină.

Administrarea orală de 60 și 80 mg/m<sup>2</sup> vinorelină conduce la concentrații în sânge comparabile cu acele atinse cu 25 și respectiv 30 mg/m<sup>2</sup> vinorelină administrată intravenos.

Concentrația sanguină a vinorelbinei crește proporțional cu doza administrată până la 100 mg/m<sup>2</sup>. Variabilitatea interindividuală a expunerii este similară după administrarea pe calea orală și calea intravenoasă.

### 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 ori mai mare decât în ser. Vinorelbina nu se regăsește la nivelul sistemului nervos.

### Metabolizare

Toți metaboliții vinorelbinei sunt formați de enzima izoformă CYP3A4 din citocromul P450. Au fost identificați toți metaboliții și niciunul dintre ei nu este activ, cu excepția 4-O-deacetilvinorelbinei, care este metabolitul principal detectat în sânge.

Metabolizarea vinorelbinei nu implică glucuroconjugare sau sulfoconjugare.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire 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/oră/kg (interval: 0,32-1,26 l/oră/kg).

Eliminarea renală este mică (<5% din doză administrată) și constă în principal din compusul nemodificat.

Excreția biliară este calea de eliminare predominantă atât a metaboliților cât și a vinorelbinei nemodificate, care este compusul principal recuperat.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală sau hepatică:*

Nu au fost studiate efectele disfuncției renale asupra eliminării vinorelbinei. Cu toate acestea, datorită excreției renale mici, nu este indicată reducerea dozelor.

Farmacocinetica vinorelbinei administrată pe cale orală nu a fost modificată după administrarea unei doze de 60 mg/m<sup>2</sup>, la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina < 1,5 x ULN și ALT și/sau

AST între 1,5 și 2,5 x ULN) și a unei doze de 50 mg/m<sup>2</sup>, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina de la 1,3 la 3 x ULN, indiferent de nivelul ALT și AST).

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

#### *Vârstnici*

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

#### Relație farmacocinetică/farmacodinamică

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Efecte carcinogene și mutagene

Vinorelbina a indus modificări cromozomiale, dar nu a fost mutagenă în testul Ames.

Spiralizarea la mitoza produsă de vinorelină poate determina o distribuție greșită a cromozomilor. În studiile la animale, vinorelbina a determinat aneuploidie și poliploidie după administrarea intravenoasă. De asemenea, este asumat faptul că vinorelbina poate cauza efecte mutagene la om (aneuploidie).

Rezultatele studiilor privind potențialul carcinogen, unde vinorelbina a fost administrată intravenos o dată la două săptămâni pentru a evita toxicitatea, au fost negative.

#### Studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere

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

#### Siguranță farmacologică

Nu s-au observat efecte hemodinamice la câine care a primit vinorelină în doza maximă tolerată de 0,75 mg/kg; au fost observate numai câteva modificări de repolarizare, minore și ne semnificative, ca și în cazul altor alcaloizi din vinca studiați.

Nu s-a observat niciun efect asupra aparatului cardiovascular la maimuțe care au primit doze repetate de 2 mg/kg de vinorelină pe o perioadă de 39 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**

#### Conținutul capsulei:

Macrogol 400

Polisorbat 80 (E433)

Apă purificată

#### Învelișul capsulei:

Gelatină

Sorbitol lichid parțial deshidratat (E420)

Dioxid de titan (E171)

Apă purificată

Vinorelbina Labormed 20 mg și 80 mg capsule moi: Oxid galben de fer (E172)

Vinorelbina Labormed 30 mg capsule moi: Oxid roșu de fer (E172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al-PET-hârtie securizate pentru copii.

Mărimi de ambalaj: cutie cu 1 sau 4 blistere a câte o capsulă moale fiecare. 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**

LABORMED-PHARMA SA

Bdul Theodor Pallady nr. 44B, Sector 3

București, România

## **8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16378/2025/01-02

16379/2025/01-02

16380/2025/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Aprilie 2019

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2025

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2025