

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vinorelbina medac 20 mg capsule molli

Vinorelbina medac 30 mg capsule molli

Vinorelbina medac 80 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene vinorelbina tartrato equivalente a 20 mg di vinorelbina

Ogni capsula molle contiene vinorelbina tartrato equivalente a 30 mg di vinorelbina

Ogni capsula molle contiene vinorelbina tartrato equivalente a 80 mg di vinorelbina

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni capsula molle contenente 20 mg di vinorelbina contiene 10,54 mg di sorbitolo.

Ogni capsula molle contenente 30 mg di vinorelbina contiene 15,96 mg di sorbitolo.

Ogni capsula molle contenente 80 mg di vinorelbina contiene 29,35 mg di sorbitolo.

Ogni capsula molle contenente 20 mg di vinorelbina contiene 5 mg di etanolo.

Ogni capsula molle contenente 30 mg di vinorelbina contiene 7,5 mg di etanolo.

Ogni capsula molle contenente 80 mg di vinorelbina contiene 20 mg di etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule, molli

Capsula molle da 20 mg: capsula molle di colore marrone chiaro, di forma ovale, di dimensioni 9,0 mm x 7,0 mm con "20" stampato in nero sulla superficie

Capsula molle da 30 mg: Capsula molle di colore rosa, di forma oblunga, di dimensioni 15,0 mm x 6,0 mm con "30" stampato in nero sulla superficie

Capsula molle da 80 mg: capsula molle di colore giallo pallido, di forma oblunga, di dimensioni 20,0 x 8,0 mm con "80" stampato in nero sulla superficie.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cancro del polmone non a piccole cellule

Cancro della mammella avanzato

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

- **In monoterapia:**

il regime raccomandato è:

Prime tre somministrazioni

60 mg/m² di area di superficie corporea, **somministrati una volta alla settimana.**

Somministrazioni successive

Dopo la terza somministrazione si raccomanda di incrementare la dose di Vinorelbina medac a 80 mg/m² una volta alla settimana, tranne nei pazienti con conta dei neutrofili scesa in un'occasione al di sotto di 500/mm³ o risultata in più occasioni compresa tra 500 e 1000/mm³ nel corso delle prime tre somministrazioni alla dose di 60 mg/m².

Conta dei neutrofili durante le prime 3 somministrazioni di 60 mg/m ² /settimana	Neutrofili >1000	Neutrofili ≥500 e <1000 (1 episodio)	Neutrofili ≥500 e <1000 (2 episodi)	Neutrofili <500
Dose raccomandata a partire dalla 4° somministrazione	80	80	60	60

Modifica della dose

Per qualunque somministrazione prevista alla dose di 80 mg/m², se la conta dei neutrofili è inferiore a 500/mm³ o in più di un'occasione risulta compresa tra 500 e 1000/mm³, la somministrazione deve essere posticipata fino al recupero e la dose deve essere ridotta da 80 a 60 mg/m² alla settimana durante le 3 somministrazioni successive.

Conta dei neutrofili dopo la 4° somministrazione di 80 mg/m ² /settimana	Neutrofili >1000	Neutrofili ≥500 e <1000 (1 episodio)	Neutrofili ≥500 e <1000 (2 episodi)	Neutrofili <500
Dose raccomandata a partire dalla somministrazione successiva	80		60	

È possibile incrementare nuovamente la dose da 60 a 80 mg/m² alla settimana se la conta dei neutrofili non è scesa al di sotto di 500/mm³ o non è risultata compresa tra 500 e 1000/mm³ in più occasioni nel corso di 3 somministrazioni a 60 mg/m², in base a quanto definito in precedenza per le prime 3 somministrazioni.

- **Per i regimi di associazione, la dose e lo schema posologico saranno adattati al protocollo di trattamento**

Sulla base di studi clinici, è stato dimostrato che la dose orale di 80 mg/m² corrisponde a 30 mg/m² della forma e.v. e 60 mg/m² corrispondono a 25 mg/m².

Questo dato ha rappresentato la base per i regimi di associazione che alternano la forma e.v. e quella orale, migliorando l'utilità per il paziente.

Per i regimi di associazione, la dose e lo schema posologico saranno adattati al protocollo di trattamento.

Anche per i pazienti con BSA ≥ 2 m², la dose totale non deve mai superare 120 mg alla settimana a 60 mg/m² e 160 mg alla settimana a 80 mg/m².

Popolazioni speciali

Anziani

L'esperienza clinica non ha evidenziato differenze significative tra i pazienti anziani nel tasso di risposta, sebbene non sia possibile escludere una maggiore sensibilità in alcuni di questi pazienti. L'età non modifica la farmacocinetica di vinorelbina (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state stabilite, pertanto l'utilizzo nei bambini non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione epatica

Vinorelbina può essere somministrata alla dose standard di 60 mg/m²/settimana a pazienti con disturbo epatico lieve (bilirubina $< 1,5$ x ULN e ALT e/o AST nell'intervallo di 1,5-2,5 x ULN). Nei pazienti con disturbo epatico moderato (bilirubina da 1,5 a 3 x ULN, indipendentemente da ALT e AST), Vinorelbina medac deve essere somministrato a una dose di 50 mg/m²/settimana. La somministrazione di vinorelbina a pazienti con disturbo epatico grave non è raccomandata poiché non ci sono dati sufficienti in questa popolazione per determinare la farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza (vedere paragrafi 4.4, 5.2).

Compromissione renale

Considerata la minore escrezione renale, non vi è alcuna giustificazione farmacocinetica per una riduzione della dose di Vinorelbina medac in pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafi 4.4, 5.2).

Modo di somministrazione

Vinorelbina medac deve essere assunto rigorosamente per via orale.

Le capsule di Vinorelbina medac devono essere ingerite con acqua, senza masticarle o succhiarle, perché il liquido contenuto all'interno è irritante e può essere dannoso a contatto con la pelle, gli occhi o le mucose. Si raccomanda di assumere la capsula con un po' di cibo.

Occorre seguire le istruzioni specifiche per la somministrazione di vinorelbina (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota alla vinorelbina o altri alcaloidi della vinca o a uno qualsiasi dei costituenti elencati al paragrafo 6.1.
- Patologia che influenza l'assorbimento in misura significativa.
- Precedente resezione chirurgica significativa dello stomaco o dell'intestino tenue.
- Conta dei neutrofili $< 1500/\text{mm}^3$ o infezione grave in corso o recente (nelle ultime 2 settimane).
- Conta dei neutrofili $< 100000/\text{mm}^3$.
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti che necessitano di ossigenoterapia a lungo termine.
- In combinazione con il vaccino contro la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Vinorelbina medac deve essere prescritto da medici esperti nell'uso di chemioterapia che disponga di strutture per il monitoraggio dei farmaci citotossici.

Se il paziente mastica o succhia la capsula per errore, il liquido è irritante.

Effettuare sciacqui della bocca con acqua o preferibilmente con normale soluzione salina.

Se la capsula dovesse essere tagliata o danneggiata, il liquido contenuto al suo interno è irritante, per cui potrebbe causare lesioni se venisse a contatto con la pelle, le mucose o gli occhi. Le capsule danneggiate non devono essere ingerite e devono essere riportate in farmacia o al medico affinché vengano distrutte in maniera corretta. In caso di contatto, lavare la parte interessata attentamente e immediatamente con acqua o preferibilmente con normale soluzione salina.

Qualora si manifesti vomito entro alcune ore dall'assunzione del farmaco, non ripetere mai la somministrazione della dose. Un trattamento di supporto, ad esempio con antagonisti 5HT₃ (ad es. ondansetron, granisetron) può ridurre la comparsa (vedere paragrafo 4.5).

Vinorelbina medac è associato a una maggiore incidenza di nausea/vomito rispetto alla formulazione e.v. Si raccomanda una profilassi di base con antiemetici.

A causa del contenuto di sorbitolo, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere le capsule.

Questo medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcol), meno di 100 mg per dose.

Questo medicinale contiene 5 mg di alcol (etanolo) in ogni 20 mg capsula molle che è equivalente a 2,85%. La quantità in 20 mg di questo medicinale è equivalente a meno di 1 mL di birra o 1 mL di vino.

Questo medicinale contiene 7,5 mg di alcol (etanolo) in ogni 30 mg capsula molle che è equivalente a 2,85%. La quantità in 30 mg di questo medicinale è equivalente a meno di 1 mL di birra o 1 mL di vino.

Questo medicinale contiene 20 mg di alcol (etanolo) in ogni 80 mg capsula molle che è equivalente a 2,85%. La quantità in 80 mg di questo medicinale è equivalente a meno di 1 mL di birra o 1 mL di vino.

La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

Durante il trattamento è necessario un rigoroso monitoraggio ematologico (determinazione dei livelli di emoglobina e conta di leucociti, neutrofili e piastrine nel giorno di ogni nuova somministrazione).

Il dosaggio deve essere determinato sulla base del quadro ematologico.

- In presenza di una conta dei neutrofili inferiore a 1500/mm³ e/o conta piastrinica inferiore a 100000/mm³, il trattamento deve essere ritardato fino al recupero.
- Per l'incremento della dose da 60 a 80 mg/m² alla settimana, dopo la terza somministrazione vedere paragrafo 4.2.
- Per le somministrazioni alle dosi di 80 mg/m², se la conta dei neutrofili è inferiore a 500/mm³ o in più occasioni risulta compresa tra 500 e 1000/mm³, la somministrazione non deve essere solo posticipata ma anche ridotta a 60 mg/m² alla settimana. È possibile incrementare nuovamente la dose da 60 a 80 mg/m² alla settimana, vedere paragrafo 4.2.

Nel corso di studi clinici in cui i trattamenti sono iniziati a 80 mg/m², alcuni pazienti hanno sviluppato eccessive complicazioni neutropeniche, fra cui quelli con scarso performance status. Si raccomanda pertanto di fissare la dose iniziale a 60 mg/m² da incrementare a 80 mg/m² se la dose è tollerata come descritto nel paragrafo 4.2.

Se i pazienti presentano segni o sintomi indicativi di infezione, è necessario un accertamento tempestivo.

Precauzioni speciali d'impiego

È richiesta particolare cautela nella prescrizione a pazienti

- con storia di cardiopatia ischemica (vedere paragrafo 4.8);
- con performance status scarso.

Vinorelbina non deve essere somministrata in concomitanza a radioterapia se il campo di irradiazione include il fegato.

Questo medicinale è specificatamente controindicato con il vaccino della febbre gialla e il suo uso concomitante con altri vaccini vivi attenuati non è raccomandato. Occorre cautela nell'associare Vinorelbina medac e forti inibitori o induttori di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5), mentre la sua associazione con fenitoina (come con tutti i citotossici) e con itraconazolo (come con tutti gli alcaloidi della vinca) non è raccomandata.

Le capsule di Vinorelbina medac sono state studiate in pazienti con disturbo epatico ai seguenti dosaggi:

- 60 mg/m² in pazienti con disturbo epatico lieve (bilirubina <1,5 x ULN e ALT e/o AST nell'intervallo di 1,5 -2,5 x ULN);
- 50 mg/m² in pazienti con disturbo epatico moderato (bilirubina da 1,5 a 3 x ULN, indipendentemente dai livelli di ALT e AST).

La sicurezza e la farmacocinetica di vinorelbina non sono cambiate in questi pazienti ai dosaggi testati.

Le capsule di Vinorelbina medac non sono state studiate in pazienti con disturbo epatico grave, pertanto l'uso in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafi 4.1 e 5.2).

Dato il basso livello di escrezione renale, non vi è alcun razionale farmacocinetico per una riduzione della dose di Vinorelbina medac in pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafi 4.1 e 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni comuni a tutti i citotossici:

Poiché nelle malattie tumorali il rischio di trombosi aumenta, è frequente l'uso di trattamento anticoagulante. Qualora si decida di trattare il paziente con anticoagulanti orali, l'elevata variabilità intra-individuale della coagulabilità nel corso di malattie e la potenziale interazione tra anticoagulanti orali e chemioterapia antitumorale richiede una maggiore frequenza del monitoraggio INR (rapporto internazionale normalizzato).

Uso concomitante controindicato:

Vaccino contro la febbre gialla: rischio di patologia sistemica da vaccino ad esito fatale.

Uso concomitante non raccomandato:

Vaccini vivi attenuati (per il vaccino contro la febbre gialla, vedere "Uso concomitante controindicato"): rischio di patologia sistemica da vaccino, potenzialmente fatale. Il rischio è aumentato nei pazienti già immunodepressi a causa della loro malattia sottostante. Si raccomanda di usare un vaccino inattivato, se disponibile (poliomielite).

Fenitoina: rischio di esacerbazione delle convulsioni a seguito della riduzione dell'assorbimento gastrointestinale di fenitoina da parte dei medicinali citotossici o perdita di efficacia dei medicinali citotossici a seguito dell'aumento del metabolismo epatico indotto da fenitoina.

- Uso concomitante da tenere in considerazione:

Ciclosporina, tacrolimus: immunosoppressione eccessiva con rischio di linfoproliferazione.

Interazioni specifiche degli alcaloidi della vinca:

Uso concomitante non raccomandato:

Itraconazolo: aumentata neurotossicità degli alcaloidi della vinca a causa della diminuzione del loro metabolismo epatico.

Uso concomitante da tenere in considerazione:

Mitomicina C: il rischio di broncospasmi e dispnea è aumentato, in rari casi è stata osservata polmonite interstiziale.

- Poiché gli alcaloidi della vinca sono noti come substrati per la glicoproteina-P, e in assenza di uno studio specifico, occorre cautela quando si associa Vinorelbina medac con potenti modulatori di questo trasportatore di membrana.

Interazioni specifiche della vinorelbina

L'associazione di Vinorelbina medac con altri medicinali con nota tossicità per il midollo osseo può esacerbare gli effetti avversi mielosoppressivi.

A seguito dell'associazione di vinorelbina con cisplatino per diversi cicli di trattamento non sono emerse interazioni farmacocinetiche reciproche. Tuttavia, l'incidenza di granulocitopenia associata a vinorelbina in combinazione con cisplatino è risultata più elevata rispetto a quella associata a vinorelbina in monoterapia.

L'associazione di Vinorelbina medac con vari altri agenti chemioterapici (paclitaxel, docetaxel, capecitabina e ciclofosfamide orale) non ha evidenziato interazioni farmacocinetiche clinicamente significative.

Poiché il CYP 3A4 è principalmente coinvolto nel metabolismo di vinorelbina, l'associazione con potenti inibitori di questo isoenzima (ad es. ketoconazolo e itraconazolo) potrebbe aumentare le concentrazioni ematiche di vinorelbina e l'associazione con potenti induttori di questo isoenzima (ad es. rifampicina, fenitoina) potrebbe diminuire le concentrazioni ematiche di vinorelbina.

Farmaci antiemetici come gli antagonisti 5HT₃ (ad es. ondansetron, granisetron) non modificano la farmacocinetica di Vinorelbina medac capsule molli (vedere paragrafo 4.4).

Uno studio clinico di fase I in cui vinorelbina per via endovenosa è stata associata a lapatinib ha suggerito un'aumentata incidenza di neutropenia di grado 3/4. In questo studio, la dose raccomandata della forma endovenosa di vinorelbina somministrata al giorno 1 e al giorno 8 ogni 3 settimane è stata di 22,5 mg/m² quando associata con lapatinib 1000 mg. Questo tipo di associazione deve essere somministrato con cautela.

Il cibo non modifica la farmacocinetica di vinorelbina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di vinorelbina in donne in gravidanza sono insufficienti. Gli studi sugli animali hanno mostrato embriotossicità e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati degli studi sugli animali e dell'azione farmacologica del medicinale, vi è un potenziale rischio di anomalie embrionali e fetali.

Pertanto, vinorelbina non deve essere usata durante la gravidanza, a meno che il beneficio individuale atteso non superi chiaramente i rischi potenziali. In caso di gravidanza durante il trattamento, la

paziente deve essere informata dei rischi per il nascituro e monitorata con attenzione. Deve essere considerata la possibilità di una consulenza genetica.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 7 mesi dopo il trattamento.

Allattamento

Non è noto se vinorelbina sia escreta nel latte materno.

L'escrezione di vinorelbina nel latte non è stata esaminata negli studi sugli animali.

Il rischio per i lattanti non può essere escluso, pertanto l'allattamento deve essere interrotto prima di iniziare il trattamento con Vinorelbina medac (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Agli uomini trattati con Vinorelbina medac si consiglia di non procreare durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.3). Prima del trattamento occorre richiedere una consulenza per la conservazione del seme, poiché il trattamento con vinorelbina può causare infertilità irreversibile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari, ma sulla base del profilo farmacodinamico, vinorelbina non altera la capacità di guidare e di usare macchinari. Tuttavia, considerando alcuni effetti avversi del farmaco, è richiesta cautela nei pazienti trattati con vinorelbina (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza complessiva riportata degli effetti indesiderati è stata determinata sulla base di studi clinici condotti su 316 pazienti (132 pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule e 184 pazienti con cancro della mammella) che hanno ricevuto il trattamento raccomandato di vinorelbina (prime tre somministrazioni a 60 mg/m²/settimana seguite da 80 mg/m²/settimana). Le reazioni avverse segnalate sono riportate di seguito, in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza.

Sono state aggiunte ulteriori reazioni avverse aggregate derivanti dall'esperienza post-marketing e dagli studi clinici secondo la classificazione MedDRA con frequenza Non nota.

Le reazioni sono state descritte usando i criteri comuni di tossicità del NCI.

Molto comune	≥1/10
Comune	≥1/100, <1/10
Non comune	≥1/1.000, <1/100
Raro	≥1/10.000, <1/1.000
Molto raro	<1/10.000
Non nota	Non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Effetti indesiderati segnalati con Vinorelbina medac capsula molle:

Esperienza pre-marketing:

Le reazioni avverse ai farmaci più comunemente riportate sono depressione midollare con neutropenia, anemia e trombocitopenia, tossicità gastrointestinale con nausea, vomito, diarrea, stomatite e stipsi. Anche stanchezza e febbre sono state segnalate molto comunemente.

Esperienza post-marketing:

Vinorelbina medac capsula molle è utilizzato in monoterapia o in associazione con altri agenti chemioterapici o terapie mirate come cisplatino o capecitabina.

Le classi sistemico-organiche più comunemente coinvolte nel corso dell'esperienza post-marketing sono: "Patologie del sistema emolinfopoietico", "Patologie gastrointestinali" e "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione". Queste informazioni sono coerenti con l'esperienza pre-marketing.

Infezioni ed infestazioni

Molto comune:	Infezioni batteriche, virali o micotiche senza neutropenia in differenti sedi G1-4: 12,7%; G3-4: 4,4%
Comune:	Le infezioni batteriche, virali o micotiche secondarie a depressione midollare e/o compromissione del sistema immunitario (infezioni neutropeniche) sono generalmente reversibili con un trattamento appropriato. Infezione neutropenica G3-4: 3,5%
Non nota:	Sepsi neutropenica Setticemia complicata e talvolta fatale Sepsi grave talvolta con altra insufficienza organica Setticemia

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune:	Depressione midollare comportante principalmente neutropenia G1-4: 71,5%; G3: 21,8%; G4: 25,9 %, è reversibile e costituisce la tossicità limitante la dose Leucopenia G1-4: 70,6%; G3: 24,7%; G4: 6% Anemia G1-4: 67,4%; G3-4: 3,8% Trombocitopenia G1-2: 10,8%
Comune:	Neutropenia G4 associata a febbre superiore a 38°C, inclusa neutropenia febbrile: 2,8%
Non nota:	Trombocitopenia G3-4 Pancitopenia

Patologie endocrine

Non nota:	Secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH)
-----------	--

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune:	Anoressia G1-2: 34,5%; G3-4: 4,1%
Non nota:	Iponatremia grave

Disturbi psichiatrici

Comune:	Insonnia G1-2: 2,8%
---------	---------------------

Patologie del sistema nervoso

Molto comune:	Disturbi neurosensoriali G1-2: 11,1%, generalmente limitati a perdita di riflessi tendinei e raramente gravi
Comune:	Disturbi neuromotori G1-4: 9,2%; G3-4: 1,3% Cefalea: G1-4: 4,1%, G3-4: 0,6% Capogiro: G1-4: 6%; G3-4: 0,6% Disturbi del gusto: G1-2: 3,8%
Non comune:	Atassia grado 3: 0,3%
Non nota:	Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

Patologie dell'occhio

Comune:	Compromissione della visione G1-2: 1,3%
---------	---

Patologie cardiache

Non comune: Insufficienza cardiaca, aritmia cardiaca
Non nota: Infarto miocardico in pazienti con storia medica cardiaca o fattori di rischio cardiaci

Patologie vascolari

Comune: Ipertensione arteriosa G1-4: 2,5%; G3-4: 0,3%
Ipotesione arteriosa G1-4: 2,2%; G3-4: 0,6%

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Dispnea G1-4: 2,8%; G3-4: 0,3%
Tosse: G1-2: 2,8%

Non nota: Embolia polmonare

Patologie gastrointestinali

Molto comune: Nausea G1-4: 74,7%; G3-4: 7,3%
Vomito G1-4: 54,7%; G3-4: 6,3%; un trattamento di supporto (ad es. antagonisti serotoninergici orali) può ridurre la comparsa di nausea e vomito
Diarrea G1-4: 49,7%; G3-4: 5,7%
Stomatite G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9%
Dolore addominale: G1-4: 14,2%
Stipsi G1-4: 19%; G3-4: 0,9%. La prescrizione di lassativi può essere appropriata in pazienti con storia pregressa di stipsi e/o trattati in concomitanza con morfina o morfinomimetici.

Comune: Disturbi gastrici: G1-4: 11,7%
Esofagite G1-3: 3,8%; G3: 0,3%
Disfagia: G1-2: 2,3%

Non comune: Ileo paralitico G3-4: 0,9% [eccezionalmente fatale]. Il trattamento può riprendere al recupero della normale mobilità intestinale.

Non nota: Sanguinamento gastrointestinale

Patologie epatobiliari

Comune: Patologie epatiche: G1-2: 1,3%

Non nota: Aumenti transitori delle prove di funzionalità epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: Alopecia, generalmente lieve G1-2: 29,4%

Comune: Reazioni cutanee G1-2: 5,7%

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: Artralgia incluso dolore alla mandibola
Mialgia G 1-4: 7%, G3-4: 0,3%

Patologie renali e urinarie

Comune: Disuria G1-2: 1,6%

Altro sintomo genitourinario G1-2: 1,9%

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: Stanchezza/malessere G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5%
Febbre G1-4: 13,0%, G3-4: 12,1%

Comune: Dolore incl. dolore in sede di tumore G1-4: 3,8%, G3-4: 0,6%
Brividi G1-2: 3,8%

Esami diagnostici

Molto comune: Calo ponderale G1-4: 25%, G3-4: 0,3%

Comune: Guadagno ponderale G1-2: 1,3%

Per la formulazione endovenosa di vinorelbina sono state riportate le ulteriori seguenti reazioni avverse ai farmaci: reazioni allergiche sistemiche, parestesie gravi, debolezza degli arti inferiori, disturbi del ritmo cardiaco, rossore, sensazione di freddo alle estremità, collasso, angina pectoris, broncospasmo, pneumopatia interstiziale, pancreatite, sindrome da eritrodissiestesia palmo-plantare, sindrome da distress respiratorio acuto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio con Vinorelbina medac capsule molli potrebbe causare ipoplasia midollare, talvolta associata a infezione, febbre, ileo paralitico e disturbi epatici.

Procedura di emergenza

Devono essere istituite misure generali di supporto unitamente a trasfusione di sangue, fattori di crescita e terapia con antibiotici ad ampio spettro, come necessario in base all'opinione del medico. Si raccomanda un attento monitoraggio della funzionalità epatica.

Antidoto

Non esistono antidoti noti per il sovradosaggio di Vinorelbina medac.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: alcaloidi della vinca e analoghi
Codice ATC: L01C A04

Meccanismo d'azione

Vinorelbina è un farmaco antineoplastico della famiglia degli alcaloidi della vinca ma, a differenza di tutti gli altri alcaloidi della vinca, la frazione catarantina di vinorelbina è stata modificata strutturalmente. A livello molecolare, agisce sull'equilibrio dinamico della tubulina nell'apparato dei microtubuli della cellula. Inibisce la polimerizzazione della tubulina e si lega preferenzialmente ai microtubuli mitotici, agendo sui microtubuli assonali solo ad alte concentrazioni. L'induzione della spiralizzazione della tubulina è inferiore a quella prodotta dalla vincristina.

Vinorelbina blocca la mitosi in G2-M, con conseguente morte cellulare nell'interfase o alla mitosi successiva.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vinorelbina medac in pazienti pediatriche non sono state stabilite. I dati clinici di due studi di fase II a braccio singolo con vinorelbina per via endovenosa condotti in 33 e 46 pazienti pediatriche affetti da tumori solidi recidivanti, compresi rhabdomyosarcoma, altro sarcoma dei tessuti molli, sarcoma di Ewing, liposarcoma, sarcoma sinoviale, fibrosarcoma, cancro del sistema nervoso centrale, osteosarcoma e neuroblastoma, con somministrazione di dosi di 30-33,75 mg/m² al G1 e al G8 ogni 3 settimane o una volta alla settimana per 6 settimane ogni 8 settimane, non hanno evidenziato una significativa attività clinica. Il profilo di tossicità è risultato simile a quello riportato nei pazienti adulti (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici di vinorelbina sono stati valutati nel sangue.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, vinorelbina è rapidamente assorbita e il T_{max} viene raggiunto nell'arco di 1,5-3 ore con picco di concentrazione ematica (C_{max}) di circa 130 ng/mL alla dose di 80 mg/m². La biodisponibilità assoluta è di circa il 40% e l'assunzione concomitante di cibo non altera l'esposizione a vinorelbina.

La somministrazione orale di vinorelbina alla dose di 60 e 80 mg/m² determina un'esposizione ematica comparabile a quella ottenuta con la somministrazione endovenosa rispettivamente di 25 e 30 mg/m² di vinorelbina.

L'esposizione ematica alla vinorelbina aumenta proporzionalmente con la dose fino a 100 mg/m². La variabilità interindividuale dell'esposizione è simile dopo somministrazione endovenosa e orale.

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario è elevato, mediamente 21,2 l.kg⁻¹ (range: 7,5-39,7 l.kg⁻¹), il che indica un'estesa distribuzione nei tessuti.

Il legame con le proteine plasmatiche è debole (13,5%), vinorelbina si lega fortemente alle cellule ematiche e in particolare alle piastrine (78%).

Si osserva una significativa captazione di vinorelbina nei polmoni, come valutato sulla base di biopsie chirurgiche polmonari che hanno evidenziato una concentrazione fino a 300 volte superiore a quella sierica. Vinorelbina non è stata trovata nel sistema nervoso centrale.

Biotrasformazione

Tutti i metaboliti di vinorelbina sono prodotti dall'isoforma CYP 3A4 del citocromo P450, tranne per 4-O-deacetylvinorelbina che è probabilmente formata dalle carbossilesterasi. 4-O-deacetylvinorelbina è l'unico metabolita attivo e il principale osservato nel sangue.

Non sono stati rilevati né coniugati solfati né glucuronidi.

Eliminazione

L'emivita terminale media di vinorelbina è di circa 40 ore. La clearance ematica è elevata, prossima al flusso ematico epatico, ed è di 0,72 L/h/kg (range: 0,32-1,26 l/h/kg).

L'eliminazione renale è bassa (<5% della dose somministrata) e consiste principalmente nel composto progenitore. L'escrezione biliare è la principale via di eliminazione sia di vinorelbina immodificata, che è il principale composto recuperato, sia dei suoi metaboliti.

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica:

Gli effetti di una disfunzione renale sulla farmacocinetica di vinorelbina non sono stati studiati. Tuttavia, dato il basso livello di eliminazione renale, la riduzione della dose in presenza di una ridotta funzionalità renale non è indicata con vinorelbina.

La farmacocinetica di vinorelbina somministrata per via orale non è cambiata a seguito della somministrazione di 60 mg/m² a pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina <1,5 x ULN e ALT e/o AST 1,5-2,5 x ULN) e di 50 mg/m² a pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina 1,5-3 x ULN, indipendentemente dai livelli di ALT e AST). Non sono disponibili dati relativi a pazienti con compromissione epatica grave, pertanto vinorelbina è controindicata in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

Uno studio con vinorelbina orale in pazienti anziani (≥ 70 anni) con NSCLC ha dimostrato che la farmacocinetica di vinorelbina non è influenzata dall'età. Tuttavia, poiché i pazienti anziani sono fragili, è necessario usare cautela quando si aumenta la dose di Vinorelbina medac capsule molli (vedere paragrafo 4.2).

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

È stata dimostrata una forte relazione tra l'esposizione ematica e la deplezione di leucociti o PMN.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Vinorelbina ha indotto danni ai cromosomi, ma non è risultata mutagena al test di Ames.

Si suppone che vinorelbina possa causare effetti mutageni (induzione di aneuploidia e poliploidia) nell'uomo.

In studi di tossicità riproduttiva negli animali, vinorelbina è risultata embrio-feto-letale e teratogena.

In cani trattati con vinorelbina alla dose massima tollerata non sono emersi effetti emodinamici; come con altri alcaloidi della vinca testati si sono osservati solo alcuni disturbi minori e non significativi della ripolarizzazione.

Nei primati trattati con dosi ripetute di vinorelbina per 39 settimane non sono stati osservati effetti sul sistema cardiovascolare.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

etanolo anidro
acqua depurata
glicerolo
macrogol 400

Involucro della capsula:

gelatina
glicerolo
sorbitolo liquido parzialmente disidratato
titanio diossido (E171)
acqua depurata
Vinorelbina medac 20 mg e 80 mg capsule molli – ossido di ferro giallo (E172)
Vinorelbina medac 30 mg capsule molli – ossido di ferro rosso (E172)

Altri ingredienti:

inchiostro di stampa (componente non volatile–smalto gommalacca, ossido di ferro nero (E172), glicole propilenico)
trigliceridi a catena media

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C) nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione blister in PVC / PVDC / alluminio.

Le capsule molli sono confezionate in una confezione blister a prova di bambino.

Confezione:

Vinorelbina medac 20 mg capsule molli:	Confezione da 1 blister con 1 capsula molle. Confezione da 4 blister contenenti 1 capsula molle ciascuno
Vinorelbina medac 30 mg capsule molli:	Confezione da 1 blister con 1 capsula molle. Confezione da 4 blister contenenti 1 capsula molle ciascuno
Vinorelbina medac 80 mg capsule molli:	Confezione da 1 blister con 1 capsula molle.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso/la manipolazione:

Per aprire la confezione:

1. Tagliare il blister lungo la linea tratteggiata nera
2. Staccare la pellicola di plastica morbida
3. Premere la pellicola di alluminio per far fuoriuscire la capsula

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 049928017 – “20 mg capsule molli” 1 capsula in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 049928029 – “20 mg capsule molli” 4 capsule in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 049928031 – “30 mg capsule molli” 1 capsula in blister PVC/PVDC/AL>
AIC n. 049928043 – “30 mg capsule molli” 4 capsule in blister PVC/PVDC/AL>
AIC n. 049928056 – “80 mg capsule molli” 1 capsula in blister PVC/PVDC/AL>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05.10.2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2023