

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Vinorelbina Navirel 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vinorelbina (como tartarato) 10 mg/ml

Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém um conteúdo total de 10 mg de vinorelbina (como tartarato).

Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém um conteúdo total de 50 mg de vinorelbina (como tartarato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

Dose única.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

- Como agente único em doentes com carcinoma mamário metastático (estádio 4) nas quais o tratamento de quimioterapia contendo antraciclina e taxano falhou ou não é adequado.
- Cancro do pulmão não-microcelular (estádios 3 ou 4).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

- Vinorelbina é normalmente administrada em doses de 25 – 30 mg/m<sup>2</sup> área de superfície corporal, uma vez por semana.

Em associação com outros agentes citostáticos, a dose exata deve ser retirada do protocolo de tratamento.

A vinorelbina deve ser administrada através de bólus lento (6 – 10 minutos) após diluição em 20 – 50 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução de glucose a 5% (p/v).

O tempo de perfusão periférica de 6 a 10 minutos deve ser respeitado, uma vez que o risco de irritação venosa aumenta se o tempo de exposição à perfusão periférica for superior.

A administração deve ser sempre seguida de uma perfusão com, pelo menos, 250 ml de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para lavar a veia (ver secção 6.6).

A dose máxima tolerada por administração: 35,4 mg/m<sup>2</sup> área de superfície corporal.

A dose máxima total por administração: 60 mg.

### Alterações da dose

O metabolismo e a depuração da vinorelbina são sobretudo hepáticos: apenas 18,5% são excretados inalterados na urina. Não está disponível qualquer estudo prospetivo relacionando o metabolismo alterado da substância ativa com os seus efeitos farmacodinâmicos, a fim de estabelecer diretivas para a redução da dose de vinorelbina em doentes com compromisso da função hepática ou renal.

### *Compromisso hepático*

A farmacocinética da vinorelbina não é alterada nos doentes que apresentem um compromisso hepático moderado ou grave.

No entanto, como medida de precaução, é recomendada uma dose reduzida de 20 mg/m<sup>2</sup> e uma monitorização atenta dos parâmetros hematológicos nos doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

### *Compromisso renal*

Dada a reduzida excreção renal, não há qualquer fundamentação farmacocinética para reduzir a dose de vinorelbina em doentes com compromisso da função renal.

### *Idosos*

A experiência clínica não detetou quaisquer diferenças significativas entre os doentes idosos, em relação à taxa de resposta, embora não se possa excluir a hipótese de haver uma maior sensibilidade em alguns destes doentes. A idade não altera a farmacocinética da vinorelbina (ver secção 5.2).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas e, por conseguinte, a administração não é recomendada.

### Modo de administração

Administração exclusivamente intravenosa após diluição apropriada.

### A administração intratecal de vinorelbina pode ser fatal!

### *Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento*

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a outros alcaloides da vinca ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Contagem de neutrófilos <1.500/mm<sup>3</sup> ou infeção grave atual ou recente (nas últimas 2 semanas)
- Contagem de trombócitos inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>
- Compromisso hepático grave não relacionado com o processo tumoral
- Em associação com a vacina da febre-amarela (ver secção 4.5)
- Gravidez (ver secção 4.6)
- Aleitamento (ver secção 4.6)

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Advertências especiais

- A vinorelbina deve ser administrada sob a supervisão de um médico experiente na utilização de quimioterapia.
- A vinorelbina tem de ser administrada apenas por via intravenosa. O uso da via intratecal está contraindicado. A administração deve ser sempre seguida de uma perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para lavar a veia.

- A vinorelbina tem de ser administrada por via intravenosa com grande precisão: É muito importante certificar-se de que a cânula foi rigorosamente introduzida na veia antes de iniciar a perfusão de vinorelbina. Se a vinorelbina extravasar durante a administração intravenosa, pode causar irritação local intensa. Neste caso, a perfusão tem de ser interrompida de imediato, a veia tem de ser bem lavada com uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) e a restante dose deve ser administrada noutra veia. Adicionalmente, os dados publicados apoiam a utilização de tratamento com hialuronidase e calor seco em caso de extravasção. É recomendado consultar um cirurgião plástico nas fases iniciais da necrose ou síndrome compartimental, dor persistente ou progressiva ou fracasso de um tratamento conservador.
- O tratamento deve ter realizado sob cuidadosa monitorização hematológica (determinação do nível de hemoglobina e do número de leucócitos, granulócitos e trombócitos antes de cada nova administração). A reação adversa limitadora da dose é principalmente a neutropenia. Este efeito é não cumulativo, tendo o seu nadir entre 7 e 14 dias após a administração, e é rapidamente reversível em 5 a 7 dias. Se a contagem de neutrófilos for  $<1.500/\text{mm}^3$  e/ou a contagem de trombócitos for inferior a  $100.000/\text{mm}^3$ , o tratamento deve ser retardado até à recuperação, e o doente deve ser observado. É esperado que a administração do medicamento seja retardada 1 semana em cerca de 35% dos ciclos de tratamento.
- Se os doentes apresentarem sinais ou sintomas sugestivos de infeção, deve proceder-se de imediato a uma investigação.

#### Precauções especiais de utilização

- Caso exista um compromisso hepático significativo, a dose deve ser reduzida: recomenda-se precaução e uma monitorização atenta dos parâmetros hematológicos exigidos (ver secções 4.2 e 5.2).
- Em caso de compromisso renal, dado o reduzido nível de excreção renal, não é necessária qualquer alteração da dose (ver secção 4.2 e 5.2).
- A vinorelbina não deve ser administrada concomitantemente com radioterapia, se o campo de tratamento incluir o fígado.
- Os inibidores ou indutores fortes do CYP3A4 devem ser administrados com precaução, porque há o risco de afetarem a concentração de vinorelbina (ver secção 4.5).
- Geralmente, este medicamento não é recomendado em associação com itraconazol (como todos os alcaloides da vinca) e fenitoína (como todos os citotóxicos) (ver secção 4.5).
- Este medicamento está especificamente contraindicado com a vacina da febre-amarela e não é recomendada a sua utilização concomitante com outras vacinas vivas atenuadas (ver secção 4.5).
- Para evitar o broncospasma – sobretudo se utilizado em associação com mitomicina C – devem ser consideradas medidas de precaução adequadas. Os doentes tratados em ambulatório devem ser informados de que devem contactar o médico, em caso de dispneia.
- Foi notificada toxicidade pulmonar, incluindo broncospasma agudo grave, pneumonite intersticial ou síndrome da insuficiência respiratória aguda (SIRA), associada à utilização da forma farmacêutica intravenosa da vinorelbina (ver secção 4.8). O tempo médio para o início da SIRA após a administração de vinorelbina foi de uma semana (intervalo de 3 a 8 dias). A perfusão deve ser imediatamente interrompida nos doentes que desenvolvam dispneia inexplicável ou que apresentem qualquer evidência de toxicidade pulmonar.
- A doença pulmonar intersticial foi notificada mais frequentemente na população japonesa. Deve ser prestada uma atenção especial a esta população específica.

- Recomenda-se uma precaução especial com os doentes com uma doença cardíaca isquémica no historial médico (ver secção 4.8).
- Deve ser estritamente evitado qualquer contacto com os olhos: há risco de irritação grave e até ulceração da córnea, se o medicamento for pulverizado sob pressão. É necessário lavar imediatamente os olhos com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) em abundância, caso ocorra qualquer contacto.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

##### Interações frequentes com todos os citotóxicos

Devido ao aumento de risco trombótico em caso de doenças tumorais, é frequente a utilização de um tratamento anticoagulante. Se os doentes receberem um tratamento coagulativo, a frequência da monitorização RNI (Relação Normalizada Internacional) deve ser aumentada, devido à elevada variabilidade intraindividual da coagulabilidade durante as doenças, e a possibilidade de interação entre os anticoagulantes orais e a quimioterapia anticancerosa.

##### *Utilização concomitante não recomendada*

Geralmente, este produto não é recomendado em associação com vacinas vivas atenuadas, devido ao risco de uma doença da vacina generalizada e potencialmente fatal. Este risco é aumentado em doentes já imunodeprimidos pela doença subjacente. É recomendada a utilização de uma vacina inativa quando existir (poliomielite) (ver secção 4.4).

##### *Utilização concomitante contraindicada*

No caso da vacina da febre-amarela, a utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).

Fenitoína: risco de exacerbação de convulsões resultantes da diminuição da absorção digestiva da fenitoína pelo medicamento citotóxico ou risco de aumento da toxicidade ou perda da eficácia do medicamento citotóxico devido ao aumento do metabolismo hepático pela fenitoína.

##### *Utilização concomitante a ter em consideração*

Ciclosporina, tacrolimo: A imunossupressão excessiva com risco de linfoproliferação tem de ser tida em consideração.

##### Interações específicas com alcaloides da vinca

##### *Utilização concomitante não recomendada*

O itraconazol não deve ser administrado concomitantemente devido ao risco de aumento da neurotoxicidade devido à diminuição do metabolismo hepático.

##### *Utilização concomitante a ter em consideração*

A utilização concomitante de alcaloides da vinca e de mitomicina C aumenta o risco de broncospasmos e dispneia. Em casos raros, especialmente em associação com a mitomicina, foi observada uma pneumonite intersticial.

A vinorelbina é um substrato da glicoproteína-P e a utilização concomitante com inibidores (por exemplo, verapamil, ciclosporina e quinidina) ou indutores desta proteína de transporte pode afetar a concentração de vinorelbina.

##### Interações específicas com a vinorelbina

A associação de vinorelbina com outros medicamentos com conhecida toxicidade na medula óssea pode possivelmente exacerbar as reações adversas mielossupressoras.

Como o CYP3A4 está principalmente envolvido no metabolismo da vinorelbina, as associações com inibidores fortes desta isoenzima (por exemplo itraconazol, cetoconazol, claritromicina, eritromicina e ritonavir) podem aumentar as concentrações plasmáticas de vinorelbina e a associação com indutores fortes desta isoenzima (como por exemplo, rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e hipericão) podem reduzir as concentrações plasmáticas de vinorelbina.

A associação de vinorelbina com cisplatina (uma associação muito frequente) não afeta os parâmetros farmacocinéticos. No entanto, existe uma incidência mais elevada de granulocitopenia na associação de vinorelbina com cisplatina do que na monoterapia com vinorelbina.

Foi sugerida uma incidência de neutropenia de nível 3/4 quando a vinorelbina intravenosa e o lapatinib foram associados num estudo clínico de Fase I. Neste estudo, a dose recomendada da forma intravenosa de vinorelbina, num esquema de 3 vezes por semanas, no dia 1 e no dia 8, foi de 22,5 mg/m<sup>2</sup> quando associada com os 1000 mg diários de lapatinib. Este tipo de associação deve ser administrado com precaução.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de vinorelbina em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram embriotoxicidade e teratogenicidade (ver secção 5.3). Com base nos resultados dos estudos em animais e na ação farmacológica de vinorelbina, suspeita-se que este medicamento causa malformações congénitas graves quando administrado durante a gravidez.

Vinorelbina Navirel é contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3). As mulheres não podem engravidar durante o tratamento com vinorelbina.

No caso de uma indicação vital, deve ser efetuada uma consulta médica com respeito ao risco de efeitos nocivos para a criança relativamente à terapêutica da uma doente grávida.

Se ocorrer uma gravidez durante o tratamento, deve ser considerada a possibilidade de um aconselhamento genético.

##### Mulheres com potencial para engravidar

Devido à contra-indicação na gravidez e ao potencial genotóxico da vinorelbina (ver secção 5.3), as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até, pelo menos, sete meses depois do fim do tratamento e devem informar o médico se engravidarem.

##### Amamentação

Desconhece-se se a vinorelbina é excretada no leite humano. A excreção da vinorelbina no leite não foi estudada em animais. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Vinorelbina Navirel é contra-indicado durante a amamentação (ver secção 4.3). A amamentação deve ser descontinuada antes do início do tratamento com vinorelbina (ver secção 4.3).

##### Fertilidade

Os homens que estejam a ser tratados com vinorelbina são aconselhados a não conceber filhos durante e até, pelo menos, quatro meses depois do fim do tratamento. Antes do tratamento, devem ser aconselhados a optar pela conservação do esperma, dado o risco de infertilidade irreversível como consequência do tratamento com vinorelbina.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, mas, com base no perfil farmacodinâmico, os efeitos de Vinorelbina Navirel sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, é necessária precaução nos doentes tratados com vinorelbina, tendo em conta algumas reações adversas ao medicamento.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

As reações adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas são depressão da medula óssea com neutropenia, anemia, distúrbios neurológicos e toxicidade gastrointestinal com náuseas, vômitos, estomatite e obstipação, aumentos transitórios nos testes da função hepática, alopecia e flebite local. Na quimioterapia de associação de vinorelbina com outros medicamentos antineoplásicos deve ser tido em consideração que os efeitos indesejáveis listados podem ocorrer mais frequentemente e em grau mais grave do que os efeitos indesejáveis observados durante e após a monoterapia. Além disso, os efeitos indesejáveis adicionais, específicos dos outros medicamentos, devem ser tidos em consideração.

#### Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas notificadas como mais do que casos isolados encontram-se listadas abaixo por sistema de classes de órgãos e frequência. As classes de frequência são definidas como:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ );

Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );

Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ );

Muito raros ( $< 1/10.000$ ).

Foram acrescentadas as reações adversas adicionais da experiência pós-comercialização, de acordo com a classificação da MedDRA com a frequência *Desconhecido* (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Informações detalhadas sobre as reações adversas: As reações foram descritas, utilizando a classificação da OMS (grau 1 = G1; grau 2 = G2; grau 3 = G3; grau 4 = G4; grau 1-4 = G1-4); grau 1-2 = G1-2; grau 3-4 = G3-4).

<p>Infeções e infestações</p>	<p><u>Frequentes</u> Infeção bacteriana, viral ou fúngica em diferentes locais (trato respiratório, urinário, gastrointestinal), ligeira a moderada e normalmente reversível com um tratamento adequado.</p> <p><u>Pouco frequentes</u> Sepsia grave com outra falência visceral, septicemia.</p> <p><u>Muito raros</u> Septicemia complicada; septicemia fatal.</p> <p><u>Desconhecido</u> Sepsia neutropênica (com potencial resultado fatal em 1,2% dos casos).</p>
<p>Doenças do sangue e do sistema linfático</p>	<p><u>Muito frequentes</u> Depressão da medula óssea resultando principalmente em neutropenia (G3: 24,3% e G4: 27,8% em monoterapia) reversível em 5 a 7 dias e não cumulativa ao longo do tempo, anemia (G3-4: 7,4% em monoterapia).</p> <p><u>Frequentes</u> Pode ocorrer trombocitopenia (G3-4: 2,5%), mas raramente é grave.</p> <p><u>Desconhecido</u> Neutropenia febril, pancitopenia.</p>
<p>Doenças do sistema imunitário</p>	<p><u>Frequentes</u> Reações alérgicas (reações cutâneas, reações respiratórias).</p>

	<p><u>Desconhecido</u> Reações alérgicas sistêmicas (reação anafilática ou choque, reação anafilactoide, angioedema).</p>
Doenças endócrinas	<p><u>Desconhecido</u> Síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIADH).</p>
Doenças do metabolismo e da nutrição	<p><u>Raros</u> Hiponatremia grave.</p> <p><u>Desconhecido</u> Anorexia.</p>
Doenças do sistema nervoso	<p><u>Muito frequentes</u> Perturbações neurológicas (grau 3: 2,6%; grau 4: 0,1%), incluindo perda de reflexos nos tendões profundos. Foi notificada fraqueza nos membros inferiores após quimioterapia prolongada.</p> <p><u>Pouco frequentes</u> Parestesia grave com sintomas sensoriais e motores.</p> <p>Estes efeitos são geralmente reversíveis.</p> <p><u>Muito raros</u> Síndrome de Guillain Barré.</p> <p><u>Desconhecido</u> Cefaleia, tonturas, ataxia, síndrome de encefalopatia posterior reversível.</p>
Cardiopatias	<p><u>Raros</u> Doenças cardíacas isquémicas, como angina <i>pectoris</i>, alterações transitórias do eletrocardiograma, enfarte do miocárdio, por vezes fatais.</p> <p><u>Muito raros</u> Taquicardia, palpitações e arritmias.</p> <p><u>Desconhecido</u> Insuficiência cardíaca.</p>
Vasculopatias	<p><u>Pouco frequentes</u> Hipotensão, hipertensão, rubor e frieza periférica.</p> <p><u>Raros</u> Hipotensão grave, colapso.</p>

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<p><u>Pouco frequentes</u> Pode ocorrer dispneia e broncoespasmo em associação com o tratamento com vinorelbina, tal como com outros alcaloides da vinca.</p> <p><u>Raros</u> Foi notificada doença pulmonar intersticial, por vezes fatal.</p> <p><u>Muito raros</u> Insuficiência respiratória.</p> <p><u>Desconhecido</u> Tosse (G1-2), embolia pulmonar, síndrome da insuficiência respiratória aguda por vezes fatal.</p>
Doenças gastrointestinais	<p><u>Muito frequentes</u> A obstipação é o principal sintoma (G3-4: 2,7%) que progride raramente para íleo paralítico em monoterapia com vinorelbina (G3-4: 4,1%) e em terapêutica de associação de vinorelbina e outros agentes quimioterapêuticos. Náuseas e vômitos (G1-2: 30,4%, G3-4: 2,2%, em monoterapia; uma terapêutica antiemética pode reduzir a ocorrência), estomatite (G1-4: 15% em monoterapia), esofagite.</p> <p><u>Frequentes</u> Diarreia (normalmente ligeira a moderada).</p> <p><u>Raros</u> Íleo paralítico; o tratamento pode ser retomado após a recuperação da mobilidade intestinal normal, pancreatite.</p> <p><u>Desconhecido</u> Hemorragia gastrointestinal, diarreia grave, dor abdominal.</p>
Afeções hepatobiliares	<p><u>Muito frequentes</u> Foram notificados aumentos transitórios nos testes da função hepática (G1-2) sem sinais clínicos (aumento da bilirrubina total, aumento da fosfatase alcalina, aumento da aspartato aminotransferase em 27,6%, aumento da alanina aminotransferase em 29,3 %).</p>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<p><u>Muito frequentes</u> Alopecia normalmente ligeira (G3-4: 4,1% em monoterapia).</p> <p><u>Raros</u> Reações cutâneas generalizadas.</p> <p><u>Desconhecido</u> Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperpigmentação cutânea (hiperpigmentação supravenosa serpentina).</p>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<p><u>Frequentes</u> Mialgia, artralgia, dor maxilar.</p>
Doenças renais e urinárias	<p><u>Frequentes</u> Aumento da creatinina.</p>

Perturbações gerais e alterações no local de administração	<p><u>Muito frequentes</u> Astenia, fadiga, febre, dor em diferentes locais, incluindo dor no peito e dor no local do tumor. As reações no local de administração podem incluir eritema, dor ardente, descoloração da veia e flebite local (G3-4: 3,7% com vinorelbina como agente quimioterapêutico único).</p> <p><u>Raros</u> Necrose no local de administração (o posicionamento adequado da agulha intravenosa ou cateter e uma injeção em bólus seguida pela lavagem abundante da veia podem limitar este efeito).</p> <p><u>Desconhecido</u> Arrepios (G1-2).</p>
Investigações	<p><u>Desconhecido</u> <u>Perda de peso.</u></p>

Para a forma oral da vinorelbina, foram notificadas as seguintes reações adversas adicionais: perturbação do paladar, deficiência visual, insónia, disfagia, aumento de peso, disúria e outros sintomas geniturinários.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

**Foram notificados casos de sobredosagem aguda acidental em seres humanos:** Tais casos podem resultar em hipoplasia da medula óssea e são, por vezes, acompanhados de infeção, febre e íleo paralítico. O tratamento de suporte, tal como transfusão de sangue e tratamento com antibióticos de largo espetro, é iniciado normalmente por indicação do médico. Não existe um antídoto conhecido.

Como não existe um antídoto específico para a sobredosagem de vinorelbina, administrada por via intravenosa, são necessárias medidas sintomáticas em caso de sobredosagem, como por exemplo:

- Controlo contínuo dos sinais vitais e monitorização cuidadosa do doente.
- Controlo hematológico diário para verificar a necessidade de transfusões de sangue, de fatores de crescimento e para detetar a necessidade de cuidados intensivos e minimizar o risco de infeções.
- Medidas de prevenção ou de terapêutica do íleo paralítico.
- Controlo do aparelho circulatório e da função hepática.

- Pode ser necessária uma terapêutica com antibióticos de largo espectro, em caso de complicações causadas por infeções. Em caso de um íleo paralítico, pode ser necessária a descompressão por sonda.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos e imunomoduladores, alcaloides da vinca  
Código ATC: L 01 CA 04

A vinorelbina é uma substância ativa antineoplásica da família dos alcaloides da vinca, mas, ao contrário de todos os outros alcaloides da vinca, a fração de catarantina da vinorelbina foi sujeita a uma alteração estrutural. A nível molecular, isso afeta o equilíbrio dinâmico da tubulina no sistema microtubular da célula.

#### Mecanismo de ação

A vinorelbina inibe a polimerização da tubulina e liga-se preferencialmente aos microtúbulos mitóticos, afetando apenas os microtúbulos axonais em concentrações elevadas. A espiralização da tubulina é induzida até um grau mais baixo que com a vincristina. A vinorelbina bloqueia a mitose na fase G2-M, causando a morte celular na interfase ou na mitose seguinte.

#### População pediátrica

A segurança e eficácia da vinorelbina em doentes pediátricos não foram estabelecidas. Dados clínicos obtidos em dois estudos de Fase II de braço único, utilizando vinorelbina intravenosa em 33 e 46 doentes pediátricos com tumores sólidos recorrentes, incluindo rhabdomyosarcoma, outros sarcomas dos tecidos moles, sarcoma de Ewing, liposarcoma, sarcoma sinovial, fibrosarcoma, cancro no sistema nervoso central, osteosarcoma, neuroblastoma, em doses de 30 a 33,75 mg/m<sup>2</sup> no Dia 1 e no Dia 8, a cada 3 semanas ou uma vez por semana durante 6 semanas a cada 8 semanas, não revelaram qualquer atividade clínica significativa. O perfil de toxicidade foi similar ao notificado em doentes adultos. (ver secção 4.2).

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Distribuição

A substância ativa é amplamente distribuída pelo corpo, com um volume de distribuição variando entre 25,4 – 40,1 l/kg. A penetração da vinorelbina no tecido pulmonar é significativa com relações de concentração tecido/plasma superiores a 300 num estudo envolvendo biopsias cirúrgicas. Há uma ligação moderada às proteínas plasmáticas (13,5%), mas uma ligação forte às plaquetas (78%). Foi observado uma farmacocinética linear para a vinorelbina administrada por via intravenosa até uma dose de 45 mg/m<sup>2</sup>.

#### Biotransformação

A vinorelbina é principalmente metabolizada pela CYP3A4 do citocromo P450. Todos os metabolitos foram identificados e nenhum é ativo, com exceção da 4-O-deacetilvinorelbina, que é o principal metabolito no sangue.

#### Eliminação

Após a injeção em bólus ou a perfusão intravenosa nos doentes, a concentração plasmática de vinorelbina é caracterizada por uma curva de eliminação exponencial de 3º grau. A fase terminal de eliminação caracteriza-se por uma semivida longa, superior a 40 horas. A depuração total da vinorelbina é elevada (0,97 - 1,26 l/h/kg).

A eliminação renal é reduzida (< 20 % da dose). Foram recuperadas pequenas concentrações de diacetil vinorelbina nos seres humanos, mas a vinorelbina é principalmente detetada sob a forma de

composto inalterado na urina. A eliminação da substância ativa é feita principalmente através do canal biliar e é constituída pelos metabolitos e, principalmente, por vinorelbina inalterada.

#### Compromisso renal

O efeito da disfunção renal na distribuição da vinorelbina não foi estudado, mas a redução da dose não está indicada devido ao grau reduzido de excreção renal.

#### Compromisso hepático

Em doentes com metástases hepáticas só ocorreram alterações na depuração média da vinorelbina quando mais de 75% do fígado estava afetado. Em 6 doentes com carcinoma e disfunção hepática moderada (bilirrubina  $\leq 2$  x limite superior do normal e aminotransferases  $\leq 5$  x limite superior do normal) tratados com até 25 mg/m<sup>2</sup> e 8 doentes com carcinoma e disfunção hepática grave (bilirrubina  $> 2$  x limite superior do normal e/ou aminotransferases  $> 5$  x limite superior do normal) tratados com até 20 mg/m<sup>2</sup>, a depuração total média nos dois grupos foi semelhante à apresentada em doentes com função hepática normal. Contudo, estes dados podem não ser representativos para doentes com capacidade reduzida para eliminar a substância ativa pelo fígado e, por conseguinte, é recomendada precaução em doentes com compromisso hepático grave, assim como uma monitorização cuidadosa dos parâmetros hematológicos (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Idosos

Um estudo com vinorelbina realizado pelo inovador em doentes idosos ( $\geq 70$  anos) com carcinoma pulmonar não-microcélular demonstrou que a farmacocinética da vinorelbina não foi influenciada pela idade. No entanto, como os doentes idosos são frágeis, é preciso ter cuidado quando se aumenta a dose de vinorelbina (ver secção 4.2).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

O limite de toxicidade em animais é a depressão da medula óssea. Em estudos animais, a vinorelbina induziu aneuploidia e poliploidia.

É de admitir que a vinorelbina também pode causar efeitos genotóxicos no ser humano (indução de aneuploidia e poliploidia).

Os resultados dos estudos sobre o potencial carcinogénico em ratos e ratinhos foram negativos, mas só foram feitos testes com doses reduzidas.

Em estudos de reprodução animal foram observados efeitos com dosagens subterapêuticas. Foi observada toxicidade para o embrião e o feto, como crescimento intrauterino retardado e atraso da ossificação. Foi observada teratogenicidade (fusão de vértebras, costelas em falta) com doses tóxicas para a mãe. Além disso, a espermatogénese e as secreções da próstata e das vesículas seminais sofreram uma redução, mas a fertilidade dos ratos não diminuiu.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Água para preparações injetáveis.

### **6.2 Incompatibilidades**

- Vinorelbina Navirel 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão não deve ser diluído em soluções alcalinas (risco de formação de precipitados).
- Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

Em embalagem fechada: 3 anos.

Após a abertura e diluição

O produto tem de ser utilizado imediatamente após a abertura e diluição. Destina-se apenas a utilização única.

A estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 24 horas, a 2 °C – 8 °C e a 25 °C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Caso não seja utilizado de imediato, a duração e as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder, normalmente, as 24 horas, a 2°C – 8 °C, a não ser que a abertura e diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação após diluição, ver secção 6.3.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de vidro tipo I com tampa de borracha de bromobutilo revestido com polímero fluoretado e cápsula de alumínio.

Apresentações: Frascos de 1 ml ou de 5 ml de concentrado em embalagens de 1 ou 10 frascos.

Também disponível em embalagens múltiplas de 10 embalagens contendo 1 frasco cada uma.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A preparação e administração de vinorelbina deve ser efetuada apenas por pessoal qualificado. É necessário usar óculos de proteção adequados, luvas descartáveis, máscara facial e vestuário descartável. Os salpicos e derrames devem ser bem limpos.

Deve ser estritamente evitado qualquer contacto com os olhos. Se a solução entrar em contacto com os olhos, é necessário lavá-los de imediato e abundantemente com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Após a preparação, todas as superfícies expostas devem ser cuidadosamente limpas e as mãos e a cara bem lavadas.

Não há incompatibilidade entre o conteúdo e o recipiente no que respeita a Vinorelbina Navirel 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão e um frasco de vidro neutro, bolsa de PVC, bolsa de acetato de vinilo ou conjunto de perfusão com tubos de PVC.

Recomenda-se a administração da vinorelbina como perfusão durante um período de 6 – 10 minutos, após diluição em 20 – 50 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução de glucose a 5% (p/v).

Após a administração, a veia deve ser lavada cuidadosamente com, pelo menos, 250 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

A vinorelbina tem de ser administrada exclusivamente por via intravenosa: é muito importante certificarem-se de que a cânula foi rigorosamente introduzida na veia antes de iniciar a perfusão de vinorelbina. Se o medicamento extravasar para o tecido circundante durante a administração, pode ocorrer uma irritação local significativa. Neste caso, a administração deve ser interrompida, a veia

deve ser bem lavada com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) e o restante da dose deve ser administrado noutra veia.

Adicionalmente, os dados publicados apoiam a utilização de tratamento com hialuronidase e calor seco em caso de extravasação. É recomendado consultar um cirurgião plástico nas fases iniciais da necrose ou síndrome compartimental, dor persistente ou progressiva ou fracasso de um tratamento conservador.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemanha

Telefone: +49 4103 8006-0

Fax: +49 4103 8006-100

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nº de registo: 5718283 – 1 ml de concentrado para solução para perfusão, 10 frascos para injetáveis

Nº de registo: 5718481 – 5 ml de concentrado para solução para perfusão, 10 frascos para injetáveis

Nº de registo: 5718382 – 5 ml de concentrado para solução para perfusão, 1 frasco para injetáveis

Nº de registo: 5718184 – 1 ml de concentrado para solução para perfusão, 1 frasco para injetáveis

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 19 Janeiro 2006

Data da última renovação: 27 Setembro 2010

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

10/2024