

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vinorelbina medac 20 mg cápsulas moles
Vinorelbina medac 30 mg cápsulas moles
Vinorelbina medac 80 mg cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula mole contém tartarato de vinorelbina equivalente a 20 mg de vinorelbina
Cada cápsula mole contém tartarato de vinorelbina equivalente a 30 mg de vinorelbina
Cada cápsula mole contém tartarato de vinorelbina equivalente a 80 mg de vinorelbina

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada cápsula mole contendo 20 mg de vinorelbina contém 10,54 mg de sorbitol.
Cada cápsula mole contendo 30 mg de vinorelbina contém 15,96 mg de sorbitol.
Cada cápsula mole contendo 80 mg de vinorelbina contém 29,35 mg de sorbitol.

Cada cápsula mole contendo 20 mg de vinorelbina contém 5 mg de etanol.
Cada cápsula mole contendo 30 mg de vinorelbina contém 7,5 mg de etanol.
Cada cápsula mole contendo 80 mg de vinorelbina contém 20 mg de etanol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas moles

Cápsula mole de 20 mg: Uma cápsula mole oval castanho-claro medindo 9,0 mm x 7,0 mm e com a impressão "20" a preto na superfície

Cápsula mole de 30 mg: Uma cápsula mole oblonga rosa medindo 15,0 mm x 6,0 mm e com a impressão "30" a preto na superfície

Cápsula mole de 80 mg: Uma cápsula mole oblonga amarelo-claro medindo 20,0 mm x 8,0 mm e com a impressão "80" a preto na superfície.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cancro pulmonar de células não pequenas
Cancro da mama avançado

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos

- **Como agente único:**

o regime recomendado é:

Primeiras três administrações

60 mg/m² de área de superfície corporal, **administrados uma vez por semana.**

Administrações subsequentes

Depois da terceira administração, é recomendado aumentar a dose de Vinorelbina medac para 80 mg/m² uma vez por semana, exceto para os doentes que tenham sofrido uma queda no número de neutrófilos uma vez abaixo de 500/mm³ ou mais do que uma vez entre 500 e 1.000/mm³ durante as primeiras três administrações com a dose de 60 mg/m².

Número de neutrófilos durante as primeiras 3 administrações de 60 mg/m ² /semana	Neutrófilos > 1000	Neutrófilos ≥ 500 e < 1.000 (1 episódio)	Neutrófilos ≥ 500 e < 1.000 (2 episódios)	Neutrófilos < 500
Dose recomendada a iniciar com a 4ª administração	80	80	60	60

Modificação da dose

Para qualquer administração planeada para ser dada com a dose de 80 mg/m², se o número de neutrófilos for abaixo de 500/mm³ ou mais do que uma vez entre 500 e 1.000/mm³, a administração deve ser adiada até à recuperação e a dose deve ser reduzida de 80 para 60 mg/m² por semana durante as 3 administrações seguintes.

Número de neutrófilos a partir da 4ª administração de 80 mg/m ² /semana	Neutrófilos > 1000	Neutrófilos ≥ 500 e < 1.000 (1 episódio)	Neutrófilos ≥ 500 e < 1.000 (2 episódios)	Neutrófilos < 500
Dose recomendada a iniciar na próxima administração	80		60	

É possível voltar a aumentar a dose de 60 para 80 mg/m² por semana, se o número de neutrófilos não tiver descido abaixo de 500/mm³ uma vez ou mais de uma vez entre 500 e 1.000/mm³ durante 3 administrações de 60 mg/m², de acordo com as regras anteriormente definidas para as primeiras 3 administrações.

- Para regimes de associação, a dose e a frequência será adaptada ao protocolo de tratamento

Com base em estudos clínicos, foi demonstrado que a dose oral de 80 mg/m² corresponde a 30 mg/m² da forma intravenosa e a dose oral de 60 mg/m² a 25 mg/m² IV.

Esta tem sido a base para os regimes de associação que alteram entre formas IV e orais, para melhor conveniência do doente.

Para regimes de associação, a dose e a frequência será adaptada ao protocolo de tratamento.

Até para doentes com uma $ASC \geq 2 \text{ m}^2$, a dose total nunca deverá exceder os 120 mg por semana com 60 mg/m² e 160 mg por semana com 80 mg/m².

População especial

Idosos

A experiência clínica não detetou quaisquer diferenças significativas entre os doentes idosos no que diz respeito à taxa de resposta, apesar de não se poder excluir uma maior sensibilidade em alguns destes doentes. A idade não modifica 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 (ver secção 5.1).

Compromisso hepático

A vinorelbina pode ser administrada com a dose padrão de 60 mg/m²/semana em doentes com afeção hepática ligeira (bilirrubina $< 1,5 \times \text{LSN}$ e ALT e/ou AST entre 1,5 e 2,5 $\times \text{LSN}$). Em doentes com afeção hepática moderada (bilirrubina entre 1,5 e 3 $\times \text{LSN}$, independentemente dos níveis de ALT e AST), Vinorelbina medac tem de ser administrado com uma dose de 50 mg/m²/semana. A administração de vinorelbina em doentes com afeção hepática grave não é recomendada, porque não existem dados suficientes nesta população para determinar a farmacocinética, a eficácia e a segurança (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Devido à reduzida excreção renal, não existe justificação farmacocinética para se reduzir a dose de Vinorelbina medac em doentes com insuficiência renal grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração

Vinorelbina medac tem de ser administrado rigorosamente por via oral.

As cápsulas de Vinorelbina medac devem ser engolidas com água sem serem mastigadas ou chupadas porque o líquido que contém é irritante e pode ser nocivo se entrar em contacto com a sua pele, olhos ou mucosa. É recomendado tomar a cápsula com alimentos.

Têm de ser seguidas as instruções específicas para a administração de vinorelbina (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade conhecida à vinorelbina ou a outros alcaloides da vinca ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doenças que afetem significativamente a absorção.
- Prévia ressecção cirúrgica significativa do estômago ou do intestino delgado.
- Número de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$ ou infeção grave atual ou recente (cerca de 2 semanas).
- Número de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$.
- Aleitamento (ver secção 4.6).
- Doentes que necessitem de oxigenoterapia prolongada.
- Em associação com a vacina da febre-amarela (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

Vinorelbina medac deve ser prescrita por um médico com experiência no uso de quimioterapia e com recursos para monitorizar fármacos citotóxicos.

Se o doente mastigar ou chupar a cápsula por engano, o líquido é irritante.

Proceder a lavagens bucais com água ou, preferencialmente, com uma solução salina normal.

No caso de a cápsula estar cortada ou deteriorada, o líquido nela contido é irritante e, portanto, pode causar danos se entrar em contacto com a pele, mucosa ou olhos. As cápsulas danificadas não devem ser engolidas e devem ser devolvidas à farmácia ou ao médico, para que sejam devidamente destruídas. Se tiver ocorrido algum contacto, deve proceder-se imediatamente a uma lavagem cuidadosa com água ou, preferencialmente, com uma solução salina normal.

Em caso de vómitos algumas horas após a administração do medicamento, nunca repetir a administração desta dose. Um tratamento de suporte, como os antagonistas da 5HT₃ (por exemplo, ondansetrom, granisetrom), pode reduzir a frequência dos vómitos (ver secção 4.5).

Vinorelbina medac está associado a uma maior incidência de náuseas/vómitos do que a forma intravenosa. É recomendada uma profilaxia primária com antieméticos.

Devido ao teor de sorbitol, os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar as cápsulas.

Este medicamento contém pequenas quantidades de etanol (álcool), inferiores a 100 mg por dose.

Este medicamento contém 5 mg de álcool (etanol) em cada cápsula mole de 20 mg que é equivalente a 2,85%. A quantidade em 20 mg deste medicamento é equivalente a menos de 1 ml de cerveja ou 1 ml de vinho.

Este medicamento contém 7,5 mg de álcool (etanol) em cada cápsula mole de 30 mg que é equivalente a 2,85%. A quantidade em 30 mg deste medicamento é equivalente a menos de 1 ml de cerveja ou 1 ml de vinho.

Este medicamento contém 20 mg de álcool (etanol) em cada cápsula mole de 80 mg que é equivalente a 2,85%. A quantidade em 80 mg deste medicamento é equivalente a menos de 1 ml de cerveja ou 1 ml de vinho.

A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos perceptíveis.

Tem de ser feita uma monitorização hematológica rigorosa durante o tratamento (determinação do nível de hemoglobina e número de leucócitos, neutrófilos e plaquetas no dia de cada nova administração).

A posologia deve ser determinada pelo estado hematológico.

- Se o número de neutrófilos for inferior a 1.500/mm³ e/ou o número de plaquetas for inferior a 100.000/mm³, o tratamento deverá ser adiado até à recuperação.
- Para um aumento da dose de 60 para 80 mg/m² por semana, após a terceira administração, ver secção 4.2.
- Para as administrações dadas com a dose de 80 mg/m², se o número de neutrófilos for abaixo de 500/mm³ ou mais do que uma vez entre 500 e 1.000/mm³, a administração deve ser adiada, mas também reduzida para 60 mg/m² por semana. É possível fazer o reescalamento da dose de 60 para 80 mg/m² por semana, ver secção 4.2.

Durante os ensaios clínicos em que os tratamentos foram iniciados com a dose de 80 mg/m², alguns doentes desenvolveram complicações neutropénicas excessivas, incluindo aqueles com um estado de rendimento baixo. Por conseguinte, é recomendado que a dose inicial seja de 60 mg/m² aumentando depois para 80 mg/m², se a dose inicial for tolerada, como descrito na secção 4.2.

Se os doentes apresentarem sinais ou sintomas sugestivos de infeção, deve ser feita uma investigação de imediato.

Precauções especiais de utilização

Deve ter-se uma precaução especial com a prescrição a doentes

- com história de doença isquémica cardíaca (ver secção 4.8).
- com um estado de rendimento baixo.

A vinorelbina não deve ser administrada concomitantemente com radioterapia, se o campo de tratamento incluir o fígado.

Este medicamento é especificamente contraindicado com a vacina da febre-amarela e o seu uso concomitante com outras vacinas vivas atenuadas não é recomendado. Tem de se ter precaução quando se associa Vinorelbina medac e inibidores ou indutores potentes do CYP3A4 (ver secção 4.5), e a sua utilização concomitante com fenitoína (tal como todos os citotóxicos) e com itraconazol (tal como todos os alcaloides da vinca) não é recomendada.

Vinorelbina medac cápsulas foi estudado em doentes com afeção hepática nas seguintes dosagens:

- 60 mg/m² em doentes com afeção hepática ligeira (bilirrubina <1,5 x LSN e ALT e/ou AST entre 1,5 e 2,5 x LSN);
- 50 mg/m² em doentes com afeção hepática moderada (bilirrubina entre 1,5 e 3 x LSN, independentemente dos níveis de ALT e AST).

A segurança e a farmacocinética da vinorelbina não foram alteradas nestes doentes com as dosagens testadas. As cápsulas de Vinorelbina não tem sido estudado em doentes com afeção hepática grave; por conseguinte, a utilização nestes doentes não é recomendada (ver secções 4.1 e 5.2).

Como existe um baixo nível de excreção renal, não existe fundamentação farmacocinética para reduzir a dose de Vinorelbina medac em doentes com função renal comprometida (ver secções 4.1 e 5.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações comuns a todos os citotóxicos:

Devido ao aumento de risco trombotico em caso de doenças tumorais, o uso de tratamento anticoagulante é frequente. A elevada variabilidade intraindividual da capacidade de coagulação durante as doenças e a eventualidade de interação entre os anticoagulantes orais e a quimioterapia antineoplásica, caso seja decidido tratar o doente com anticoagulantes orais, exigem um aumento da frequência da monitorização da RNI (Razão Normalizada Internacional).

Uso concomitante contraindicado:

Vacina da febre-amarela: risco de doença vacinal generalizada fatal.

Uso concomitante não recomendado:

Vacinas vivas atenuadas (para a vacina da febre-amarela, ver “Uso concomitante contraindicado”): risco de doença vacinal generalizada, possivelmente fatal. Este risco é aumentado em doentes que já se encontrem imunossuprimidos devido à sua doença subjacente. É recomendado que se utilize uma vacina inativada, quando existir (poliomielite).

Fenitoína: risco de exacerbação das convulsões como resultado da redução da absorção digestiva da fenitoína por medicamentos citotóxicos ou perda de eficácia dos medicamentos citotóxicos devido ao aumento do metabolismo hepático pela fenitoína.

Uso concomitante a ter em consideração:

Ciclosporina, tacrolímus: imunossupressão excessiva, com risco de linfoproliferação.

Interações específicas dos alcaloides da vinca:

Uso concomitante não recomendado:

Itraconazol: aumento da neurotoxicidade dos alcaloides da vinca devido à diminuição do seu metabolismo hepático.

Uso concomitante a ter em consideração:

Mitomomicina C: aumento do risco de broncospasmos e dispneia; em casos raros, foi observada pneumopatia intersticial.

- Como os alcaloides da vinca são conhecidos como substratos da glicoproteína P e, na ausência de estudos específicos, a associação de Vinorelbina medac com moduladores potentes deste transportador de membrana deve ser feita com precaução.

Interações específicas da vinorelbina

A associação de Vinorelbina medac com outros medicamentos com conhecida toxicidade sobre a medula óssea pode provocar exacerbação dos efeitos adversos mielossupressores.

Não existe interação farmacocinética mútua quando se associa vinorelbina com cisplatina durante vários ciclos de tratamento. No entanto, a incidência de granulocitopenia associada à vinorelbina em associação com cisplatina é mais elevada do que a associada com o uso de vinorelbina em monoterapia.

Não foi observada qualquer interação farmacocinética clinicamente significativa ao associar Vinorelbina medac com diversos agentes quimioterapêuticos (paclitaxel, docetaxel, capecitabina e ciclofosfamida oral).

Como o CYP 3A4 está principalmente envolvido no metabolismo da vinorelbina, a associação com inibidores potentes desta isoenzima (como por exemplo, cetaconazol, itraconazol) pode aumentar as concentrações de vinorelbina no sangue e a associação com indutores potentes desta isoenzima (como por exemplo, rifampicina, fenitoína) pode diminuir as concentrações de vinorelbina no sangue.

Medicamentos antieméticos, tais como os antagonistas 5HT₃ (como por exemplo, ondansetrom, granisetrom) não modificam a farmacocinética de Vinorelbina medac cápsula mole (ver secção 4.4).

Foi sugerido um aumento da incidência de neutropenia de grau 3/4, quando vinorelbina intravenosa e lapatinib foram associados num estudo clínico de fase I. Neste estudo, a dose recomendada da forma farmacêutica intravenosa de vinorelbina, num esquema posológico de 3 em 3 semanas no dia 1 e no dia 8, foi de 22,5 mg/m², quando associada a uma dose diária de 1.000 mg de lapatinib.

Os alimentos não modificam a farmacocinética da vinorelbina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados disponíveis sobre a utilização de vinorelbina em mulheres grávidas é insuficiente. Os estudos em animais revelaram embriotoxicidade e teratogenicidade (ver secção 5.3). Com base nos resultados de estudos em animais e na ação farmacológica do medicamento, existe um potencial risco de anomalias embrionárias e fetais.

Por conseguinte, a vinorelbina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que o esperado benefício individual supere claramente os potenciais riscos. Se ocorrer uma gravidez durante o tratamento, a doente deve ser informada sobre os riscos para o feto e ser cuidadosamente monitorizada. A possibilidade de aconselhamento genético deve ser considerada.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até, pelo menos, 7 meses após o tratamento.

Amamentação

Desconhece-se se vinorelbina é excretada no leite humano.

A excreção de vinorelbina no leite não foi estudada em animais.

Não pode ser excluído um risco para o lactente, pelo que a amamentação tem de ser descontinuada antes do início do tratamento com Vinorelbina medac (ver secção 4.3).

Fertilidade

Os homens tratados com Vinorelbina medac são aconselhados a não conceber durante e, no mínimo, até, pelo menos, 4 meses após o tratamento (ver secção 4.3). Antes do tratamento, deve ser procurado aconselhamento sobre a conservação de esperma por causa da possibilidade de infertilidade irreversível como uma 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, a vinorelbina não afeta a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, é necessária precaução em doentes tratados com vinorelbina, tendo em conta alguns efeitos adversos do fármaco (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

A frequência global notificada de efeitos indesejáveis foi determinada a partir de estudos clínicos em 316 doentes (132 doentes com cancro pulmonar de células não pequenas e 184 doentes com cancro da mama) que receberam o regime recomendado de vinorelbina (primeiras três administrações com 60 mg/m²/semana seguindo-se 80 mg/m²/semana).

As reações adversas notificadas encontram-se listadas abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência.

Foram adicionadas reações adversas agrupadas da experiência pós-comercialização e de ensaios clínicos, de acordo com a classificação MedDRA, com a frequência de desconhecido.

As reações foram descritas usando os critérios comuns de toxicidade do NCI.

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	$< 1/10.000$
Desconhecido	Não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

Efeitos indesejáveis notificados com Vinorelbina medac cápsula mole:

Experiência pré-comercialização:

As reações adversas medicamentosas notificadas mais frequentemente são depressão da medula óssea com neutropenia, anemia e trombocitopenia, toxicidade gastrointestinal acompanhada de náuseas, vômitos, diarreia, estomatite e obstipação. Fadiga e febre também foram notificadas muito frequentemente.

Experiência pós-comercialização:

Vinorelbina medac cápsula mole é usada em monoterapia ou em associação com outros agentes quimioterapêuticos ou de terapêutica direcionada, como cisplatina ou capecitabina.

As classes de sistemas de órgãos envolvidos com mais frequência durante a experiência pós-comercialização são: “Doenças do sangue e do sistema linfático”, “Doenças gastrointestinais” e “Perturbações gerais e alterações no local de administração”. Esta informação é coerente com a experiência pré-comercialização.

Infeções e infestações

Muito frequentes:	Infeções bacterianas, virais ou fúngicas sem neutropenia em diferentes localizações G1-4: 12,7%; G3-4: 4,4%
Frequentes:	As infeções bacterianas, virais ou fúngicas resultantes da depressão da medula óssea e/ou compromisso do sistema imunitário (infeções neutropénicas) são normalmente reversíveis com um tratamento apropriado. Infeção neutropénica G3-4: 3,5%
Desconhecido:	Sépsis neutropénica Septicemia grave e por vezes fatal Sépsis grave, por vezes com falência de outro órgão Septicemia

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito frequentes:	Depressão da medula óssea, resultando principalmente em neutropenia G1-4: 71,5%; G3: 21,8%; G4: 25,9%, é reversível e é a toxicidade limitante da 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%
Frequentes:	G4 neutropenia associada a febre superior a 38 °C, incluindo neutropenia febril: 2,8%
Desconhecido:	Trombocitopenia G3-4 Pancitopenia

Doenças endócrinas

Desconhecido:	Secreção inapropriada da hormona antidiurética (SIADH)
---------------	--

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes:	Anorexia G1-2: 34,5%; G3-4: 4,1%
Desconhecido:	Hiponatremia grave

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes:	Insónia G1-2: 2,8%
-------------	--------------------

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes:	Alterações neurossensoriais G1-2: 11,1% foram geralmente limitadas à perda de reflexos tendinosos e raramente graves.
Frequentes:	Alterações neuromotoras G1-4: 9,2%; G3-4: 1,3% Cefaleia: G1-4: 4,1%, G3-4: 0,6% Tonturas: G1-4: 6%; G3-4: 0,6% Alterações do paladar: G1-2: 3,8%
Pouco frequentes:	Ataxia grau 3: 0,3%
Desconhecido:	Síndrome de encefalopatia posterior reversível

Afeções oculares

Frequentes:	Insuficiência visual G1-2: 1,3%
-------------	---------------------------------

Cardiopatias

Pouco frequentes: Insuficiência cardíaca, disritmia cardíaca
Desconhecido: Enfarte do miocárdio em doentes com histórico de doença cardíaca ou fatores de risco cardíaco

Vasculopatias

Frequentes: Hipertensão arterial G1-4: 2,5%; G3-4: 0,3%
Hipotensão arterial G1-4: 2,2%; G3-4: 0,6%

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: Dispneia G1-4: 2,8%; G3-4: 0,3%
Tosse: G1-2: 2,8%
Desconhecido: Embolia pulmonar

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: Náusea G1-4: 74,7%; G3-4: 7,3%
Vômito G1-4: 54,7%; G4: 6,3%; o tratamento de suporte (como setrons por via oral) pode reduzir a ocorrência de náuseas e vômitos
Diarreia G1-4: 49,7%; G3-4: 5,7%
Estomatite G1-4: 10,4%; G3-4: 0,9%
Dor abdominal: G1-4: 14,2%
Obstipação G1-4: 19%; G3-4: 0,9%. A prescrição de laxantes pode ser apropriada em doentes com histórico de obstipação e/ou que recebam tratamento concomitante com morfina ou miméticos da morfina.
Afeções gástricas: G1-4: 11,7%
Frequentes: Esofagite G1-3: 3,8%; G3: 0,3%
Disfagia: G1-2: 2,3%
Pouco frequentes: Íleo paralítico G3-4: 0,9% [excepcionalmente fatal] o tratamento pode ser retomado após recuperação da mobilidade intestinal normal
Desconhecido: Hemorragia gastrointestinal

Afeções hepatobiliares

Frequentes: Afeções hepáticas: G1-2: 1,3%
Desconhecido: Aumento transitório das provas funcionais do fígado

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito frequentes: Alopecia geralmente de natureza ligeira G1-2: 29,4% pode ocorrer
Frequentes: Reações cutâneas G1-2: 5,7%

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: Artralgia, incluindo dor mandibular
Mialgia G1-4: 7%, G3-4: 0,3%

Doenças renais e urinárias

Frequentes: Disúria G1-2: 1,6%
Outros sintomas genitourinários G1-2: 1,9%

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Fadiga/mal-estar geral G1-4: 36,7%; G3-4: 8,5%
Febre G1-4: 13,0%, G3-4: 12,1%
Frequentes: Dor, incluindo dor no local do tumor G1-4: 3,8%, G3-4: 0,6%
Arrepios: G1-2: 3,8%

Exames complementares de diagnóstico

Muito frequentes: Perda de peso G1-4: 25%, G3-4: 0,3%

Frequentes: Ganho de peso G1-2: 1,3%

Para a formulação intravenosa de vinorelbina, foram notificados as seguintes reações adversas medicamentosas adicionais: reações alérgicas sistémicas, parestesias graves, fraqueza dos membros inferiores, alterações do ritmo cardíaco, afrontamento, algidez periférica, colapso, angina de peito, broncoespasmo, pneumopatia intersticial, pancreatite, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

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

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem com Vinorelbina medac cápsula mole pode provocar hipoplasia da medula óssea, por vezes associada a infeção, febre, íleo paralítico e alterações hepáticas.

Procedimento de emergência

Devem ser instituídas medidas gerais de suporte, juntamente com transfusões de sangue, fatores de crescimento e antibioterapia de largo espetro, se o médico considerar necessário. É recomendada uma monitorização rigorosa da função hepática.

Antídoto

Não se conhece qualquer antídoto para a sobredosagem de Vinorelbina medac.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.1.7 - Citotóxicos que interferem com a tubulina, Alcaloides da vinca e análogos

Código ATC: L01C A04

Mecanismo de ação

A vinorelbina é um antineoplásico da família dos alcaloides da vinca, mas ao contrário dos outros alcaloides da vinca, a meação de catarantina da vinorelbina foi estruturalmente modificada. A nível molecular atua no equilíbrio dinâmico da tubulina no sistema microtubular da célula. Inibe a polimerização da tubulina e liga-se preferencialmente aos microtúbulos mitóticos, afetando os microtúbulos axonais apenas em concentrações elevadas. A indução da espiralização da tubulina é menor do que a produzida pela vincristina.

A vinorelbina bloqueia a mitose em G2-M, causando a morte celular na intérfase ou na mitose seguinte.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vinorelbina medac na população pediátrica não foram estabelecidas. Dados clínicos de dois ensaios clínicos de Fase II, utilizando vinorelbina intravenosa em 33 e 46 doentes pediátricos com tumores sólidos recorrentes, incluindo rhabdomiosarcoma, outros sarcomas de tecidos moles, sarcoma de Ewing, lipossarcoma, sarcoma sinovial, fibrossarcoma, cancro do sistema nervoso central, osteossarcoma e neuroblastoma, com doses de 30 a 33,75 mg/m², no Dia 1 e Dia 8, a cada 3 semanas, ou uma vez por semana, a cada 8 semanas, não demonstraram qualquer atividade clínica significativa. O perfil de toxicidade foi semelhante ao notificado em doentes adultos (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos da vinorelbina foram avaliados no sangue.

Absorção

Após a administração oral, a vinorelbina é rapidamente absorvida e a T_{máx} é atingida entre 1,5 a 3 h, com uma concentração sanguínea máxima (C_{máx}) de aproximadamente 130 ng/ml após a dose de 80 mg/m². A biodisponibilidade absoluta é aproximadamente de 40% e a administração simultânea de alimentos não altera a exposição à vinorelbina.

A vinorelbina oral administrada em doses de 60 e 80 mg/m² leva a uma exposição sanguínea comparável à obtida respetivamente com doses de 25 e de 30 mg/m² da forma intravenosa.

A exposição sanguínea à vinorelbina aumenta proporcionalmente com o aumento da dose para 100 mg/m².

A variabilidade interindividual da exposição é semelhante após administração por via intravenosa e por via oral.

Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio é elevado, sendo em média 21,2 l/kg⁻¹ (intervalo: 7,5 – 39,7 l/kg⁻¹), o que indica uma extensa distribuição tecidual.

A ligação às proteínas plasmáticas é fraca (13,5%). A vinorelbina liga-se fortemente às células sanguíneas e especialmente às plaquetas (78%).

Existe uma significativa absorção de vinorelbina nos pulmões, como avaliado através de biópsias cirúrgicas pulmonares, demonstrando uma concentração até 300 vezes maior do que no plasma. Não foi detetada vinorelbina no sistema nervoso central.

Biotransformação

Todos os metabolitos da vinorelbina são formado pela isoforma CYP 3A4 de citocromos P450, exceto o 4-O-diacetilvinorelbina que é formado provavelmente por ação das carboxilesterases. O 4-O-diacetilvinorelbina é o único metabolito ativo e o principal observado no sangue.

Não são encontrados conjugados de sulfato ou glucuronido.

Eliminação

A semivida terminal média da vinorelbina é cerca de 40 horas. A depuração sanguínea é elevada, aproximando-se do fluxo sanguíneo hepático, e é 0,72 l/h/kg (intervalo: 0,32 – 1,26 l/h/kg).

A eliminação renal é baixa (< 5% da dose administrada) e consiste principalmente em compostos originais. A excreção biliar é a via de eliminação predominante, tanto para os metabolitos como para a vinorelbina inalterada, que é o principal composto recuperado.

Populações especiais

Compromisso renal e hepático:

Não foram estudados os efeitos da disfunção renal na farmacocinética da vinorelbina. No entanto, devido ao baixo nível de eliminação renal, não é indicada uma redução da dose da vinorelbina em caso de função renal reduzida.

A farmacocinética da vinorelbina administrada por via oral não foi alterada após a administração de 60 mg/m² em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina <1,5 x LSN e ALT e/ou AST de 1,5 a 2,5 x LSN) e de 50 mg/m² em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina de 1,5 a 3 x LSN, independentemente dos níveis de ALT e AST). Não existem dados disponíveis para doentes com compromisso hepático grave. Por conseguinte, a vinorelbina é contraindicada nestes doentes (ver secção 4.3).

Idosos

Um estudo com vinorelbina oral em doentes idosos (≥ 70 anos) com cancro pulmonar de células não pequenas demonstrou que a farmacocinética da vinorelbina não é influenciada pela idade. No entanto, como os doentes idosos são frágeis, deve ter-se precaução quando se aumenta a dose de Vinorelbina medac cápsula mole (ver secção 4.2).

Relações farmacocinética/farmacodinâmica

Foi demonstrada uma forte relação entre a exposição sanguínea e a depleção de leucócitos ou PMN.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A vinorelbina induziu danos nos cromossomas, mas não se demonstrou ser mutagénica no teste de Ames.

Considera-se que a vinorelbina possa causar efeitos mutagénicos (indução de aneuploidia e poliploidia) no ser humano.

Em estudos reprodutivos em animais, a vinorelbina revelou embrio- e fetotoxicidade letais e teratogenicidade.

Não foram observados quaisquer efeitos hemodinâmicos nos cães tratados com a dose máxima tolerada de vinorelbina; foram observadas apenas algumas perturbações menores e não significativas de repolarização, tal como com os outros alcaloides da vinca estudados.

Não foram observados quaisquer efeitos sobre o sistema cardiovascular, em primatas tratados com doses repetidas de vinorelbina durante 39 semanas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

etanol anidro
água purificada
glicerol
macrogol 400

Revestimento da cápsula:

gelatina
glicerol
sorbitol líquido parcialmente desidratado

dióxido de titânio (E171)

água purificada

Vinorelbina medac 20 mg e 80 mg cápsula mole - óxido de ferro amarelo (E172)

Vinorelbina medac 30 mg cápsula mole - óxido de ferro vermelho (E172)

Outros componentes:

tinta de impressão (componente não volátil - verniz de goma-laca, óxido de ferro preto (E172), propilenoglicol)

triglicéridos de cadeia média

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C) na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de blíster de PVC/PVDC/alumínio

As cápsulas moles estão acondicionadas numa embalagem de blíster resistente à abertura por crianças.

Apresentação:

Vinorelbina medac 20 mg cápsula mole:	Embalagem de 1 blíster com 1 cápsula mole.
	Embalagem de 4 blísteres com 1 cápsula mole cada.
Vinorelbina medac 30 mg cápsula mole:	Embalagem de 1 blíster com 1 cápsula mole.
	Embalagem de 4 blísteres com 1 cápsula mole cada.
Vinorelbina medac 80 mg cápsula mole:	Embalagem de 1 blíster com 1 cápsula mole.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização/manuseamento

Para abrir a embalagem:

1. Corte o blíster ao longo da linha ponteadada a negro
2. Retire a película plástica macia.
3. Empurre a cápsula através do revestimento de alumínio

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5845144 – 1 cápsula mole, 20 mg, blíster

Nº de registo: 5845151 – 4 cápsulas moles, 20 mg, blíster

Nº de registo: 5845136 – 1 cápsula mole, 30 mg, blíster

Nº de registo: 5845128 – 4 cápsulas moles, 30 mg, blíster

Nº de registo: 5845110 – 1 cápsula mole, 80 mg, blíster

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

Data da primeira autorização: 09 de Dezembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/2023