

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vinorelbina medac 20 mg cápsulas blandas EFG

Vinorelbina medac 30 mg cápsulas blandas EFG

Vinorelbina medac 80 mg cápsulas blandas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene tartrato de vinorelbina equivalente a 20 mg de vinorelbina

Cada cápsula blanda contiene tartrato de vinorelbina equivalente a 30 mg de vinorelbina

Cada cápsula blanda contiene tartrato de vinorelbina equivalente a 80 mg de vinorelbina

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula blanda con 20 mg de vinorelbina contiene 10,54 mg de sorbitol.

Cada cápsula blanda con 30 mg de vinorelbina contiene 15,96 mg de sorbitol.

Cada cápsula blanda con 80 mg de vinorelbina contiene 29,35 mg de sorbitol.

Cada cápsula blanda con 20 mg de vinorelbina contiene 5 mg de etanol.

Cada cápsula blanda con 30 mg de vinorelbina contiene 7,5 mg de etanol.

Cada cápsula blanda con 80 mg de vinorelbina contiene 20 mg de etanol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas blandas

Cápsula blanda de 20 mg: Cápsula blanda ovalada de color marrón claro, de 9,0 mm x 7,0 mm de tamaño, con «20» impreso en negro en la superficie

Cápsula blanda de 30 mg: Cápsula blanda oblonga de color rosa, de 15,0 mm x 6,0 mm de tamaño, con «30» impreso en negro en la superficie

Cápsula blanda de 80 mg: Cápsula blanda oblonga de color amarillo pálido, de 20,0 mm x 8,0 mm de tamaño, con «80» impreso en negro en la superficie.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de pulmón no microcítico

Cáncer de mama avanzado

4.2 Posología y forma de administración

Adultos

- **Como agente único:**

El régimen recomendado es:

Primeras tres administraciones

60 mg/m² de área de superficie corporal, **administrado una vez por semana.**

Siguientes administraciones

Después de la tercera administración, se recomienda aumentar la dosis de vinorelbina a 80 mg/m² una vez por semana, salvo en aquellos pacientes cuyo recuento de neutrófilos haya disminuido una vez por debajo de 500/mm³, o más de una vez entre 500 y 1.000/mm³ durante las primeras tres administraciones de 60 mg/m².

| Recuento de neutrófilos durante las primeras 3 administraciones de 60 mg/m ² /semana | Neutrófilos > 1.000 | Neutrófilos ≥ 500 y < 1.000 (1 episodio) | Neutrófilos ≥ 500 y < 1.000 (2 episodios) | Neutrófilos < 500 |
|---|---------------------|--|---|-------------------|
| Dosis recomendada a partir de la 4 ^a administración | 80 | 80 | 60 | 60 |

Modificación de la dosis

Para cualquier administración que se planifique administrar a 80 mg/m², si el recuento de neutrófilos es inferior a 500/mm³ o más de una vez entre 500 y 1.000/mm³, la administración debe retrasarse hasta la recuperación y la dosis debe reducirse de 80 a 60 mg/m² por semana durante las 3 administraciones siguientes.

| Recuento de neutrófilos después de la 4 ^a administración de 80 mg/m ² /semana | Neutrófilos > 1.000 | Neutrófilos ≥ 500 y < 1.000 (1 episodio) | Neutrófilos ≥ 500 y < 1.000 (2 episodios) | Neutrófilos < 500 |
|---|---------------------|--|---|-------------------|
| Dosis recomendada a partir de la siguiente administración | 80 | | 60 | |

Es posible volver a aumentar la dosis de 60 a 80 mg/m² por semana si el recuento de neutrófilos no ha descendido por debajo de 500/mm³ o más de una vez entre 500 y 1.000/mm³ durante 3 administraciones a 60 mg/m², de acuerdo con las reglas previamente definidas para las primeras 3 administraciones.

- Para regímenes combinados, la dosis y la pauta posológica se adaptarán al protocolo de tratamiento

Según los estudios clínicos, la dosis oral de 80 mg/m² demostró corresponder a 30 mg/m² de la forma intravenosa, y la de 60 mg/m², a 25 mg/m².

Esta ha sido la base para los regímenes combinados que alternan formas intravenosas y orales, lo que mejora la comodidad del paciente.

Para regímenes combinados, la dosis y la pauta posológica se adaptarán al protocolo de tratamiento.

Incluso para pacientes con un ASC ≥ 2 m², la dosis total nunca debe exceder los 120 mg por semana a 60 mg/m², y 160 mg por semana a 80 mg/m².

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

La experiencia clínica no ha detectado ninguna diferencia significativa entre los pacientes de edad avanzada con respecto a la tasa de respuesta, si bien en estos pacientes no puede excluirse una mayor sensibilidad. La edad no modifica la farmacocinética de la vinorelbina (ver sección 5.2.).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños, y en consecuencia no se recomienda la administración (ver sección 5.1).

Insuficiencia hepática

La vinorelbina puede administrarse a la dosis estándar de 60 mg/m²/semana en pacientes con un insuficiencia hepática leve (bilirrubina $< 1,5$ x LSN, y ALT y/o AST entre 1,5 a 2,5 x LSN). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina entre 1,5 y 3 x LSN, independientemente del valor de ALT y AST), vinorelbina necesita ser administrado en una dosis de 50 mg/m²/semana. No se recomienda la administración de vinorelbina a pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que en esta población los datos son insuficientes para determinar la farmacocinética, la eficacia y la seguridad (ver las secciones 4.4, 5.2).

Insuficiencia renal

Dada la menor excreción renal, no hay justificación farmacocinética para reducir la dosis de vinorelbina en pacientes con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.4, 5.2).

Forma de administración

Vinorelbina medac deberá administrarse estrictamente por vía oral.

Las cápsulas de Vinorelbina medac deben tragarse con agua, sin masticar ni chupar la cápsula, ya que el líquido interior es irritante y puede ser nocivo si entra en contacto con la piel, los ojos o las mucosas. Se recomienda tomar la cápsula con algún alimento.

Se deben seguir las instrucciones específicas para la administración de vinorelbina (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a la vinorelbina u otros alcaloides de la vinca, o a alguno de los componentes incluidos en la sección 6.1
- Enfermedad que afecte significativamente la absorción
- Antecedentes de resección quirúrgica significativa de estómago o intestino delgado.
- Recuento de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$ o infección grave actual o reciente (dentro de las 2 semanas previas).
- Recuento de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$
- Lactancia (ver sección 4.6)
- Pacientes que requieren tratamiento con oxígeno a largo plazo
- En combinación con la vacuna contra la fiebre amarilla (ver sección 4.5)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Vinorelbina medac debe ser prescrito por un médico con experiencia en el uso de quimioterapia, con instalaciones para la monitorización de fármacos citotóxicos.

Si el paciente por error mastica o chupa la cápsula, el líquido es irritante.

Hacer enjuagues bucales con agua, o preferiblemente solución salina normal.

En caso de que la cápsula esté cortada o dañada, el contenido líquido es irritante, y por ello puede provocar daño si entra en contacto con la piel, la mucosa o los ojos. Las cápsulas dañadas no deben tragarse, y se deberán devolver a la farmacia o al médico para ser destruidas de forma adecuada. Si se produce cualquier contacto, se deberá hacer un lavado exhaustivo con agua, o preferiblemente con solución salina normal.

En caso de vómitos en un plazo de pocas horas tras la ingestión de la cápsula, nunca repetir la administración de esta dosis. El tratamiento de apoyo, como antagonistas de 5HT₃ (por ej., ondansetrón, granisetron), puede reducir la ocurrencia de estos episodios (ver sección 4.5).

Vinorelbina medac se asocia a una incidencia de náuseas y vómitos mayor que con la formulación intravenosa. Se recomienda una profilaxis primaria con antieméticos.

Debido al contenido de sorbitol, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar las cápsulas.

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de alcohol (etanol), menos de 100 mg por dosis.

Este medicamento contiene 5 mg de alcohol (etanol) en cada cápsula blanda de 20 mg que equivale a 2,85%. La cantidad en una cápsula de 20 mg de este medicamento es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o 1 ml de vino.

Este medicamento contiene 7,5 mg de alcohol (etanol) en cada cápsula blanda de 30 mg que equivale a 2,85%. La cantidad en una cápsula de 30 mg de este medicamento es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o 1 ml de vino.

Este medicamento contiene 20 mg de alcohol (etanol) en cada cápsula blanda de 80 mg que equivale a 2,85%. La cantidad en una cápsula de 80 mg de este medicamento es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o 1 ml de vino.

La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Se deberá llevar a cabo una vigilancia hematológica estrecha durante el tratamiento (determinación del nivel de hemoglobina y recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas el día de cada nueva administración).

La administración se determinará en función del estado hematológico.

- Si el recuento de neutrófilos es inferior a 1.500/mm³ y/o el recuento de plaquetas es inferior a 100.000/mm³, el tratamiento deberá demorarse hasta la recuperación.
- Para un aumento de la dosis de 60 a 80 mg/m² por semana, tras la tercera administración, consultar la sección 4.2.
- Para las administraciones a 80 mg/m², si el recuento de neutrófilos es inferior a 500/mm³, o más de una vez entre 500 y 1.000/mm³, no solo se deberá retrasar la administración sino que además se reducirá la dosis a 60 mg/m² por semana. Es posible volver a aumentar la dosis de 60 a 80 mg/m² por semana; ver la sección 4.2.

Durante los ensayos clínicos en los que se iniciaron tratamientos a 80 mg/m², unos pocos pacientes desarrollaron complicaciones neutropénicas excesivas, incluidos aquellos con un estado funcional deficiente. En consecuencia, se recomienda que la dosis de inicio sea de 60 mg/m² y se aumente a 80 mg/m² si la dosis se tolera, como se describe en la sección 4.2.

Si los pacientes presentan signos o síntomas que sugieren infección, se deberá hacer inmediatamente una investigación.

Precauciones especiales de empleo

Se debe tener un especial cuidado al prescribir este medicamento para pacientes

- con antecedentes de cardiopatía isquémica (ver sección 4.8).
- con un estado funcional deficiente.

No debe administrarse vinorelbina en forma concomitante con radioterapia si el campo de tratamiento incluye el hígado.

Este medicamento está específicamente contraindicado con la vacuna contra la fiebre amarilla, y no se recomienda el uso concomitante con otras vacunas con virus vivos atenuados. Se deberá tener precaución al combinar Vinorelbina medac con inhibidores o inductores potentes de la CYP3A4 (ver sección 4.5), y no se recomienda su combinación con fenitoína (como todos los citotóxicos) y con itraconazol (como todos los alcaloides de la vinca).

Vinorelbina medac en cápsulas ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática en las siguientes posologías:

- 60 mg/m² en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina < 1,5 x LSN, y ALT y/o AST de 1,5 a 2,5 x LSN);
- 50 mg/m² en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina entre 1,5 y 3 x LSN, con independencia del valor de ALT y AST).

La seguridad y la farmacocinética de la vinorelbina no se modificaron en estos pacientes con las posologías probadas. La vinorelbina en cápsulas no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave; en consecuencia, no se recomienda el uso en estos pacientes (ver las secciones 4.1 y 5.2).

Como el nivel de excreción renal es bajo, no hay ningún fundamento farmacocinético para reducir la dosis de Vinorelbina medac en pacientes con deterioro de la función renal (ver secciones 4.1 y 5.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones comunes a todos los citotóxicos:

Debido al aumento del riesgo trombótico en el caso de enfermedades tumorales, es frecuente el uso de tratamiento anticoagulante. Dada la elevada variabilidad intraindividual de la coagulabilidad durante las enfermedades, y la eventualidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerosa requerida, si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales se recomienda aumentar la frecuencia de la monitorización del INR (cociente internacional normalizado).

Uso concomitante contraindicado:

Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad vacunal generalizada mortal.

Uso concomitante no recomendado:

Vacunas con virus vivos atenuados (para la vacuna contra la fiebre amarilla, ver «Uso concomitante contraindicado»): riesgo de enfermedad generalizada de la vacuna, posiblemente mortal. Este riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos por su enfermedad subyacente. Se recomienda utilizar una vacuna inactivada cuando exista esa opción (poliomielitis).

Fenitoína: riesgo de exacerbación de convulsiones provocada por la disminución de la absorción digestiva de la fenitoína debida a los medicamentos citotóxicos, o pérdida de eficacia de los medicamentos citotóxicos debido al aumento del metabolismo hepático causado por la fenitoína.

Uso concomitante a tener en cuenta:

Ciclosporina, tacrolimus: inmunodepresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Interacciones específicas a los alcaloides de la vinca:

Uso concomitante no recomendado:

Itraconazol: aumento de la neurotoxicidad de los alcaloides de la vinca debido a la disminución de su metabolismo hepático.

Uso concomitante a tener en cuenta:

Mitomicina C: aumenta el riesgo de broncoespasmos y disnea; en un caso raro se observó una neumonitis intersticial.

- Como se sabe que los alcaloides de la vinca son sustratos para la glicoproteína P, y en ausencia de un estudio específico, se debe tener precaución al combinar Vinorelbina con moduladores potentes de este transportador de membrana.

Interacciones específicas a la vinorelbina

La combinación de Vinorelbina medac con otros medicamentos con toxicidad conocida para la médula ósea tiene probabilidades de exacerbar los efectos adversos mielosupresores.

No hay interacciones farmacocinéticas mutuas cuando se combina vinorelbina con cisplatino a lo largo de varios ciclos de tratamiento. Sin embargo, la incidencia de granulocitopenia asociada con la combinación de vinorelbina con cisplatino fue mayor que la asociada con la vinorelbina como agente único.

No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa al combinar Vinorelbina medac con otros agentes quimioterapéuticos (paclitaxel, docetaxel, capecitabina y ciclofosfamida oral).

Como la CYP3A4 participa principalmente en el metabolismo de la vinorelbina, la combinación con inhibidores potentes de esta isoenzima (por ej., ketoconazol, itraconazol) podría aumentar las concentraciones sanguíneas de vinorelbina, y la combinación con inductores potentes de esta isoenzima (por ej., rifampicina, fenitoína) podría disminuir las concentraciones sanguíneas de vinorelbina.

Los fármacos antieméticos como los antagonistas de 5HT₃ (por ej., ondansetrón, granisetron) no modifican la farmacocinética de Vinorelbina medac (ver sección 4.4).

Se ha sugerido una mayor incidencia de neutropenia de grado 3/4 al asociar vinorelbina intravenosa y lapatinib en un estudio clínico de fase I. En este estudio, la dosis recomendada de la forma intravenosa de vinorelbina en una pauta de administración cada 3 semanas en el día 1 y en el día 8 fue de 22,5 mg/m², cuando se combinó con una administración diaria de lapatinib 1.000 mg. Este tipo de combinación debe administrarse con precaución.

Los alimentos no modifican la farmacocinética de la vinorelbina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes disponibles sobre el uso de vinorelbina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado embriotoxicidad y teratogenia (ver sección 5.3). Sobre la base de los resultados de estudios en animales y la acción farmacológica del medicamento, hay un riesgo potencial de anomalías embrionarias y fetales.

En consecuencia, no debe utilizarse vinorelbina durante el embarazo, a menos que el beneficio individual esperado supere claramente los riesgos potenciales. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, se deberá informar a la paciente sobre el riesgo para el feto, y se la vigilará estrechamente. Se debe considerar la posibilidad de asesoramiento genético.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 7 meses tras finalizar el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si la vinorelbina se excreta en la leche materna.

La excreción de vinorelbina en la leche materna no ha sido estudiada en los estudios en animales.

No se puede excluir un riesgo para el lactante; en consecuencia, se deberá suspender la lactancia antes de empezar el tratamiento con Vinorelbina medac (ver sección 4.3).

Fertilidad

Se aconseja a los varones tratados con Vinorelbina medac no procrear durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de este (ver sección 4.3). Antes del tratamiento se debe buscar asesoramiento para conservar esperma, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como consecuencia del tratamiento con vinorelbina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han hecho estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas, pero en base a su perfil farmacodinámico, la vinorelbina no afecta la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, es necesario tener precaución en los pacientes tratados con vinorelbina considerando algunos efectos adversos del fármaco (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Se determinó la frecuencia global notificada de reacciones adversas a partir de estudios clínicos en 316 pacientes (132 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y 184 pacientes con cáncer de mama), que recibieron el régimen recomendado de Vinorelbina (primeras tres administraciones a 60 mg/m²/semana seguidas de 80 mg/m²/semana).

Las reacciones adversas notificadas se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia.

Se han añadido otras reacciones adversas reunidas de la experiencia postcomercialización y ensayos clínicos, conforme a la clasificación de MedDRA y con frecuencia no conocida.

Las reacciones se describieron utilizando los criterios comunes de toxicidad NCI.

| | |
|---------------------------|--|
| Muy frecuentes | $\geq 1/10$ |
| Frecuentes | $\geq 1/100, < 1/10$ |
| Poco frecuentes | $\geq 1/1.000, < 1/100$ |
| Raras | $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ |
| Muy raras | $< 1/10.000$ |
| De frecuencia no conocida | No puede estimarse a partir de los datos disponibles |

Reacciones adversas notificadas con Vinorelbina medac:

Experiencia precomercialización:

Las reacciones adversas al fármaco notificadas con más frecuencia son depresión de la médula ósea con neutropenia, anemia y trombocitopenia, toxicidad gastrointestinal con náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis y estreñimiento. También se notificó fatiga y fiebre muy frecuentemente.

Experiencia postcomercialización:

Vinorelbina medac se utiliza como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos o de terapia dirigida, como cisplatino o capecitabina.

Las clases de órganos o sistemas involucrados con más frecuencia durante la experiencia postcomercialización son: «Trastornos de la sangre y del sistema linfático», «Trastornos gastrointestinales» y «Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración». Esta información es coherente con la experiencia precomercialización.

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, víricas o micóticas sin neutropenia en sitios distintos G1-4: 12,7%; G3-4: 4,4%

| | |
|-------------------------|---|
| Frecuentes: | Las infecciones bacterianas, víricas o micóticas provocadas por depresión de la médula ósea y/o compromiso del sistema inmunitario (infecciones neutropénicas) por lo general son reversibles con el tratamiento adecuado. Infección neutropénica G3-4: 3,5% |
| Frecuencia no conocida: | Sepsis neutropénica Septicemia complicada y en ocasiones mortal Sepsis severa, en ocasiones con otro fallo orgánico Septicemia |

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

| | |
|-------------------------|--|
| Muy frecuentes: | Depresión de la médula ósea que provoca principalmente neutropenia G1-4: 71,5%; G3: 21,8 %; G 4: 25,9 %; es reversible, y es la toxicidad limitante de la dosis. Leucopenia G1-4: 70,6%; G3: 24,7%; G4: 6% Anemia G1-4: 67,4%; G3-4: 3,8% Trombocitopenia G1-2: 10,8% |
| Frecuentes: | Neutropenia G4 asociada con fiebre de más de 38 °C incluyendo neutropenia febril: 2,8% |
| Frecuencia no conocida: | Trombocitopenia G3-4 Pancitopenia |

Trastornos endocrinos

| | |
|-------------------------|---|
| Frecuencia no conocida: | Secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIHA) |
|-------------------------|---|

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

| | |
|-------------------------|----------------------------------|
| Muy frecuentes: | Anorexia G1-2: 34,5%; G3-4: 4,1% |
| Frecuencia no conocida: | Hiponatremia grave |

Trastornos psiquiátricos

| | |
|-------------|---------------------|
| Frecuentes: | Insomnio G1-2: 2,8% |
|-------------|---------------------|

Trastornos del sistema nervioso

| | |
|-------------------------|--|
| Muy frecuentes: | Trastornos neurosensoriales G1-2: 11,1% por lo general se limitaron a pérdida de reflejos tendinosos, e infrecuentemente severos. |
| Frecuentes: | Trastornos neuromotores G1-4: 9,2%; G3-4: 1,3% Cefalea: G1-4: 4,1%, G3-4: 0,6% Mareo: G1-4: 6%; G3-4: 0,6% Trastornos del gusto: G1-2: 3,8% |
| Poco frecuentes: | Ataxia grado 3: 0,3% |
| Frecuencia no conocida: | Síndrome de encefalopatía posterior reversible |

Trastornos oculares

| | |
|-------------|------------------------------|
| Frecuentes: | Alteración visual G1-2: 1,3% |
|-------------|------------------------------|

Trastornos cardíacos

| | |
|-------------------------|--|
| Poco frecuentes: | Fallo cardíaco, disritmia cardíaca |
| Frecuencia no conocida: | Infarto de miocardio en pacientes con antecedentes cardíacos o factores de riesgo cardíaco |

Trastornos vasculares

| | |
|-------------|---|
| Frecuentes: | Hipertensión arterial G1-4: 2,5%; G3-4: 0,3% Hipotensión arterial G1-4: 2,2%; G3-4: 0,6% |
|-------------|---|

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

| | |
|-------------------------|--|
| Frecuentes: | Disnea G1-4: 2,8%; G3-4: 0,3% Tos: G1-2: 2,8% |
| Frecuencia no conocida: | Embolia pulmonar |

Trastornos gastrointestinales

| | |
|-------------------------|---|
| Muy frecuentes: | Náuseas G1-4: 74,7%; G3-4: 7,3% Vómitos G1-4: 54,7 %; G3-4: 6,3%; el tratamiento de soporte (como los setrones orales) puede reducir la ocurrencia de náuseas y vómitos Diarrea G1-4: 49,7%; G3-4: 5,7% Estomatitis G1-4:10,4 %; G3-4: 0,9% Dolor abdominal: G1-4: 14,2% Estreñimiento G1-4: 19%; G3-4: 0,9%. La prescripción de laxantes puede ser adecuada en pacientes con antecedentes de estreñimiento y/o que han recibido tratamiento concomitante con morfina o miméticos de la morfina. |
| Frecuentes: | Trastornos gástricos: G1-4: 11,7% Esofagitis G1-3: 3,8%; G3: 0,3% Disfagia: G1-2: 2,3% |
| Poco frecuentes: | Íleo paralítico G3-4: 0,9% [excepcionalmente mortal] se puede reanudar el tratamiento tras la recuperación de la movilidad intestinal normal |
| Frecuencia no conocida: | Hemorragia gastrointestinal |

Trastornos hepato biliares

| | |
|-------------------------|---|
| Frecuentes: | Trastornos hepáticos: G1-2: 1,3% |
| Frecuencia no conocida: | Elevaciones transitorias en las pruebas de función hepática |

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

| | |
|-----------------|---|
| Muy frecuentes: | Alopecia habitualmente de naturaleza leve G1-2: 29,4% puede ocurrir |
| Frecuentes: | Reacciones cutáneas G1-2: 5,7% |

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

| | |
|-------------|---|
| Frecuentes: | Artralgia incluyendo dolor de mandíbula Mialgia G1-4: 7%, G3-4: 0,3% |
|-------------|---|

Trastornos renales y urinarios

| | |
|-------------|--|
| Frecuentes: | Disuria G1-2: 1,6% Otro síntoma genitourinario G1-2: 1,9% |
|-------------|--|

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

| | |
|-----------------|--|
| Muy frecuentes: | Fatiga/malestar G1-4: 36,7%; G3-4: 8,5% Fiebre G1-4: 13,0%, G3-4: 12,1% |
| Frecuentes: | Dolor, incluido dolor en el lugar del tumor G 1-4: 3,8%, G3-4: 0,6% Escalofríos: G1-2: 3,8% |

Exploraciones complementarias

| | |
|-----------------|---------------------------------------|
| Muy frecuentes: | Pérdida de peso G1-4: 25%, G3-4: 0,3% |
| Frecuentes: | Ganancia de peso G1-2: 1,3% |

Para la formulación intravenosa de vinorelbina, se notificaron las siguientes reacciones adversas al medicamento adicionales: reacciones alérgicas sistémicas, parestesias severas, debilidad de las extremidades inferiores, trastornos del ritmo cardíaco, rubefacción, frialdad periférica, colapso, angina de pecho, broncoespasmo, neumopatía intersticial, pancreatitis, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

La sobredosis con Vinorelbina medac podría provocar hipoplasia de la médula ósea, a veces asociada con infección, fiebre, íleo paralítico y trastornos hepáticos.

Procedimiento para emergencias

Deben implementarse medidas generales de soporte en conjunto con transfusión sanguínea, factores de crecimiento y tratamiento con antibióticos de amplio espectro, según el médico estime necesario. Se recomienda una vigilancia estrecha de la función hepática.

Antídoto

No hay ningún antídoto conocido para la sobredosis de Vinorelbina medac.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Alcaloides de la vinca y análogos

Código ATC: L01C A04

Mecanismo de acción

La vinorelbina es un fármaco antineoplásico de la familia de los alcaloides de la vinca, pero a diferencia de todos los demás alcaloides de la vinca, la fracción catarantina de la vinorelbina se ha modificado estructuralmente. A nivel molecular, actúa sobre el equilibrio dinámico de la tubulina en el aparato microtubular de la célula. Inhibe la polimerización de la tubulina y se une preferentemente a los microtúbulos mitóticos, afectando los microtúbulos axonales exclusivamente en altas concentraciones. La inducción de la espiralización de la tubulina es inferior a la producida por la vincristina. La vinorelbina bloquea la mitosis en la fase G2-M, y provoca la muerte celular en interfase o en la mitosis siguiente.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de este medicamento en pacientes pediátricos. Los datos clínicos procedentes de dos estudios de fase II de brazo único con vinorelbina intravenosa en 33 y 46 pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes, que incluían rhabdomyosarcoma, sarcoma de otros tejidos blandos, sarcoma de Ewing, liposarcoma, sarcoma sinovial, fibrosarcoma, cáncer del sistema nervioso central, osteosarcoma y neuroblastoma, en dosis de 30 a 33,75 mg/m² los días 1 y 8 cada 3 semanas, o 1 vez por semana durante 6 semanas cada 8 semanas no mostraron ninguna actividad clínica significativa. El perfil de toxicidad fue similar al notificado en pacientes adultos (sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de la vinorelbina fueron evaluados en sangre.

Absorción

Tras la administración oral, la vinorelbina se absorbe rápidamente, y se alcanza la T_{máx} entre 1,5 y 3 horas, con un pico de concentración plasmática (C_{máx}) de aproximadamente 130 ng/ml tras una dosis de 80 mg/m². La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 40%, y una ingesta simultánea de alimentos no altera la exposición a la vinorelbina.

La administración oral de vinorelbina a 60 y 80 mg/m² lleva a una exposición sanguínea comparable con la alcanzada con vinorelbina intravenosa a 25 y 30 mg/m², respectivamente, de la forma intravenosa.

La exposición sanguínea a la vinorelbina aumenta proporcionalmente con la dosis hasta 100 mg/m².

La variabilidad interindividual de la exposición es similar tras la administración por vía intravenosa y oral.

Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario es grande, en promedio $21,2 \text{ l.kg}^{-1}$ (rango: $7,5 - 39,7 \text{ l.kg}^{-1}$), lo que indica una extensa distribución en los tejidos.

La unión a proteínas plasmáticas es débil (13,5%); la vinorelbina se une fuertemente a las células sanguíneas, en particular a las plaquetas (78%).

Hay una captación significativa de vinorelbina en los pulmones, según lo evaluado en biopsias quirúrgicas pulmonares, que indicaron una concentración hasta 300 veces mayor que en suero. No se encontró vinorelbina en el sistema nervioso central.

Biotransformación

Todos los metabolitos de la vinorelbina son formados por la isoforma CYP3A4 del citocromo P450, a excepción de la 4-O-deacetilvinorelbina, probablemente formada por carboxilesterasas. La 4-O-deacetilvinorelbina es el único metabolito activo, y el principal observado en la sangre. No se observan conjugados de sulfato ni glucurónidos.

Eliminación

La semivida terminal media de la vinorelbina es de aproximadamente 40 horas. El aclaramiento plasmático es elevado, acercándose al flujo sanguíneo hepático, y es de $0,72 \text{ l/h/kg}$ (rango: $0,32 - 1,26 \text{ l/h/kg}$).

La eliminación renal es baja (<5% de la dosis administrada) y consiste principalmente en el compuesto original. La excreción biliar es la vía de eliminación predominante tanto de vinorelbina inalterada, que es el principal compuesto recuperado, como de sus metabolitos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática:

No se han estudiado los efectos de la disfunción renal sobre la farmacocinética de la vinorelbina. Sin embargo, en caso de reducción de la función renal no está indicada una reducción de la dosis, debido al bajo nivel de eliminación renal.

La farmacocinética de la vinorelbina administrada por vía oral no se modificó tras la administración de 60 mg/m^2 en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina $< 1,5 \times \text{LSN}$, y ALT y/o AST de $1,5$ a $2,5 \times \text{LAS}$), y de 50 mg/m^2 en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina de $1,5$ a $3 \times \text{LSN}$, con independencia de los niveles de ALT y AST). No se dispone de datos para pacientes con insuficiencia hepática grave; en consecuencia, para estos pacientes la vinorelbina está contraindicada (ver sección 4.3).

Personas de edad avanzada:

Un estudio con vinorelbina oral en pacientes de edad avanzada (≥ 70 años) con CPNM demostró que la farmacocinética de la vinorelbina no estaba influida por la edad. No obstante, dado que los pacientes de edad avanzada son frágiles, se debe tener cuidado al aumentar la dosis de vinorelbina (ver sección 4.2).

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

Se ha demostrado una relación sólida entre la exposición sanguínea y la depleción de leucocitos o PMN.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La vinorelbina indujo daños cromosómicos pero no fue mutagénica en el test de Ames.

Se asume que la vinorelbina puede provocar efectos mutágenos (inducción de aneuploidía y poliploidía) en los hombres.

En estudios reproductivos en animales, la vinorelbina fue embriofetoletal y teratogena.

No se encontraron efectos hemodinámicos en perros a los que se administró vinorelbina en la dosis máxima tolerada; solo se identificaron algunas alteraciones de la repolarización menores y sin significación, al igual que con otros alcaloides de la vinca sometidos a prueba.

No se observó ningún efecto sobre el sistema cardiovascular en primates que recibieron dosis repetidas de vinorelbina a lo largo de 39 semanas.

6.DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

etanol anhidro
agua purificada
glicerol
macrogol 400

Cubierta de la cápsula:

gelatina
glicerol
sorbitol líquido parcialmente deshidratado
dióxido de titanio (E171)
agua purificada
Vinorelbina medac 20 mg y 80 mg cápsulas blandas - óxido de hierro amarillo (E172)
Vinorelbina medac 30 mg cápsulas blandas - óxido de hierro rojo (E172)

Otros componentes:

tinta de impresión (componente no volátil-baño de goma laca, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol)
triglicéridos de cadena media

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase blíster de PVC / PVDC / aluminio.

Las cápsulas blandas están envasadas en un blíster a prueba de niños.

Tamaño del envase:

| | |
|---|--|
| Vinorelbina medac 20 mg cápsulas blandas: | Envase de 1 blíster con 1 cápsula blanda. Envase de 4 blísteres con 1 cápsula blanda cada uno |
| Vinorelbina medac 30 mg cápsulas blandas: | Envase de 1 blíster con 1 cápsula blanda. Envase de 4 blísteres con 1 cápsula blanda cada uno |
| Vinorelbina medac 80 mg cápsulas blandas: | Envase de 1 blíster con 1 cápsula blanda. |

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso / manipulación:

Para abrir el envase:

1. Corte el blíster a lo largo de la línea negra de puntos
2. Despegue la lámina de plástico blando
3. Presione la cápsula a través de la lámina de aluminio

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vinorelbina medac 20 mg cápsulas blandas: 87418
Vinorelbina medac 30 mg cápsulas blandas: 87419
Vinorelbina medac 80 mg cápsulas blandas: 87420

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>