

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vinorelbina Sandoz 10 mg/mL, concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vinorelbina 10 mg/mL (come tartrato).

Ogni flaconcino da 1 mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di vinorelbina (come tartrato)

Ogni flaconcino da 5 mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 50 mg di vinorelbina (come tartrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione trasparente, incolore o di colore giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La vinorelbina è indicata nel trattamento di:

- cancro del polmone non-a piccole cellule (stadio 3 o 4).
- In monoterapia, nelle pazienti con cancro della mammella metastatico (stadio 4), dove il trattamento chemioterapico a base di antracicline o di taxani non ha avuto successo o non è appropriato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Esclusivamente per somministrazione endovenosa dopo idonea diluizione.

Vinorelbina Sandoz va somministrata con la collaborazione di un medico che abbia grande esperienza nella terapia con citostatici.

La somministrazione intratecale di vinorelbina può essere fatale.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Vinorelbina Sandoz può essere somministrata solo in bolo lento (5-10 minuti) dopo diluizione in 20-50 mL di soluzione fisiologica normale o di soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%), o per infusione di breve durata (20-30 minuti) dopo diluizione in 125 mL di soluzione fisiologica normale o di soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%). La somministrazione deve essere seguita sempre dalla infusione di almeno 250 ml di soluzione isotonica per il lavaggio della vena

Cancro del polmone non a piccole cellule: in monoterapia, la dose normale è di 25-30 mg/m², somministrati una volta la settimana. Nella polichemioterapia, il regime posologico è in funzione del protocollo. Può essere usato il dosaggio normale (25-30 mg/m²), ma la frequenza della

somministrazione può essere ridotta, ad esempio ai giorni 1 e 5 ogni terza settimana o ai giorni 1 e 8 ogni terza settimana, a seconda del regime.

Cancro della mammella metastatico: la dose normale è di 25-30 mg/m², somministrati una volta la settimana.

La dose massima tollerata per ogni somministrazione è di 35,4 mg/m² di superficie corporea

Utilizzo in pazienti anziani

Nell'esperienza clinica non si sono osservate differenze significative nei pazienti anziani (riguardo al tasso di risposta), ma non si può escludere una maggiore sensibilità in alcuni di questi pazienti. L'età non modifica la farmacocinetica di vinorelbina.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non è stata stabilita e pertanto la somministrazione non è raccomandata.

Pazienti con compromissione epatica

La farmacocinetica di vinorelbina non è modificata in pazienti con moderata o grave compromissione epatica. Ciononostante come misura precauzionale si raccomanda di ridurre la dose a 20 mg/m² e di monitorare con attenzione i parametri ematologici in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Data la minore escrezione renale, non vi è alcuna necessità farmacocinetica di ridurre la dose di vinorelbina nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla vinorelbina o altri alcaloidi della vinca o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Granulociti neutrofili <1500/mm³ o grave infezione in atto o recente (nelle ultime 2 settimane).
- Piastrine ≤100.000/mm³.
- Durante il trattamento con vinorelbina va interrotto l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).
- In combinazione con il vaccino contro la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Vinorelbina deve essere usata sotto la supervisione di un medico esperto in chemioterapia antitumorale.

Strettamente per solo uso endovenoso.

Durante il trattamento va eseguito uno stretto monitoraggio ematologico (determinazione del livello di emoglobina e del numero di leucociti, neutrofili e piastrine prima di ogni nuova infusione), poiché l'inibizione del sistema ematopoietico è il principale rischio nel corso del trattamento con vinorelbina.

La dose deve essere determinata in base allo stato ematologico.

- La neutropenia, che non è cumulativa e ha il suo nadir tra il 7° e il 14° giorno dopo la somministrazione ed è rapidamente reversibile nel giro di 5-7 giorni, è la principale reazione avversa dose-limitante. Se il numero dei granulociti neutrofili è inferiore a 1500/mm³ e/o quello delle piastrine inferiore a 100.000/mm³, il trattamento va rimandato fino a recupero.
- Se il paziente presenta segni o sintomi suggestivi di infezione, vanno eseguite immediate ricerche.
- malattia polmonare interstiziale è stata riportata più frequentemente nella popolazione giapponese. Particolare attenzione dovrebbe essere esercitata per questa specifica popolazione.

Precauzioni particolari di impiego

- Particolare cautela va usata nei pazienti con storia di cardiopatia ischemica (vedere paragrafo 4.8).
- La farmacocinetica di vinorelbina non è modificata in pazienti con moderata o grave insufficienza epatica. Per l'adattamento del dosaggio in questo specifico gruppo di pazienti, vedere paragrafo 4.2.
- Non sussiste alcun razionale farmacocinetico per la riduzione della dose di vinorelbina in pazienti con danno renale, dato il basso livello di escrezione renale (vedere paragrafo 4.2).
- Vinorelbina Sandoz non va somministrata contemporaneamente alla radioterapia, se il campo di trattamento include il fegato.
- Vinorelbina Sandoz non deve entrare in contatto con gli occhi; può esserci il rischio di grave irritazione, e perfino di ulcerazioni corneali se esso avviene sotto pressione. Qualora ciò si verifichi, lavare immediatamente gli occhi con soluzione fisiologica normale e contattare un oftalmologo.
- I forti inibitori o induttori del CYP3A4 possono influenzare la concentrazione della vinorelbina, e pertanto va usata cautela (vedere paragrafo 4.5 Interazioni specifiche di vinorelbina), e l'associazione con fenitoina (come per tutti i citotossici) e con itraconazolo (come per tutti gli alcaloidi della vinca) non è raccomandata.
- Questo farmaco è in genere sconsigliato in combinazione con vaccini vivi attenuati e in particolare è controindicato con i vaccini contro la febbre gialla.
- Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e fino a 3 mesi dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.6). Per le informazioni riguardo a gravidanza, allattamento con latte materno e fertilità, si rinvia al paragrafo 4.6.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni comuni a tutti i citotossici:

A causa dell'aumento di rischio di trombosi, è spesso necessario l'impiego di un trattamento anticoagulante. La grande variabilità intra-individuale della coagulazione durante la malattia e l'eventualità di interazioni fra anticoagulanti orali e chemioterapia antitumorale richiedono un aumento della frequenza del monitoraggio dell'INR (International Normalized Ratio).

- Uso concomitante controindicato:

Vaccino per la febbre gialla: rischio di malattia generalizzata da vaccino ad esito fatale (vedere paragrafo 4.3).

- Uso concomitante non raccomandato:

L'uso concomitante di vaccini vivi attenuati (per il vaccino per la febbre gialla, vedere l'uso concomitante controindicato) non è raccomandato a causa del rischio di malattia da vaccino generalizzata, che può essere fatale. Questo rischio è aumentato in pazienti già immunodepressi per

la loro malattia. Si raccomanda l'uso di un vaccino inattivato, se esiste (ad es. poliomielite) (vedere paragrafo 4.4).

Con la somministrazione concomitante di fenitoina c'è il rischio di aggravamento delle convulsioni derivante da una riduzione dell'assorbimento di fenitoina nonché il rischio di riduzione dell'efficacia del farmaco citostatico a causa dell'aumento del metabolismo epatico indotto dalla fenitoina. Questa combinazione non è raccomandata.

- Uso concomitante da prendere in considerazione:

Ciclosporina, tacrolimus: eccessiva immunodepressione con rischio di linfoproliferazione.

Interazioni specifiche degli alcaloidi della vinca:

- Uso concomitante non raccomandato:

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

- Uso concomitante da considerare con attenzione:

La somministrazione concomitante di alcaloidi della vinca e mitomicina C aumenta il rischio di broncospasmo e dispnea, in rari casi si è osservata polmonite interstiziale.

Poiché gli alcaloidi della vinca sono noti come substrati per la glicoproteina P e dal momento che non esistono studi specifici, si deve usare particolare cautela quando vinorelbina viene associata con forti modulatori di questo trasportatore di membrana.

Interazioni specifiche di vinorelbina:

È probabile che la combinazione della vinorelbina con altri farmaci con tossicità nota per il midollo osseo aumenti le reazioni avverse mielodepressive.

Il CYP3A4 è il principale enzima coinvolto nel metabolismo della vinorelbina, e la combinazione con un farmaco che induce (come fenitoina, fenobarbital, rifampicina, carbamazepina, *Hypericum perforatum*) o inibisce (come itraconazolo, ketoconazolo, inibitori delle proteasi HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone) questo isoenzima può diminuire o aumentare la concentrazione della vinorelbina nel sangue.

La combinazione vinorelbina-cisplatino (una combinazione molto comune) non presenta interazioni per quanto riguarda i parametri farmacologici della vinorelbina per diversi cicli di trattamento. Tuttavia, nei pazienti trattati con la terapia di combinazione vinorelbina-cisplatino è stata riportata una incidenza di granulocitopenia più alta di quella osservata nei pazienti trattati con la sola vinorelbina.

Un aumento dell'incidenza della neutropenia di grado 3/4 è stato suggerito da uno studio clinico di fase I in cui vinorelbina somministrata per via endovenosa era stata associata a lapatinib. In questo studio la dose raccomandata di vinorelbina al giorno 1 e al giorno 8 era di 22,5 mg/m² in uno schema posologico di 3 settimane in associazione con una somministrazione giornaliera di 1.000 mg di lapatinib. Questo tipo di associazione deve essere somministrato con cautela.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati sull'uso della vinorelbina nelle gestanti sono insufficienti. In studi sulla riproduzione condotti nell'animale, la vinorelbina è risultata embriotossica e letale e teratogena per il feto (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati degli studi sugli animali e dell'azione farmacologica del medicinale vi è un potenziale rischio di anomalie embrionali e fetali.

Durante il trattamento con vinorelbina la gravidanza va evitata, a meno che il beneficio individuale atteso superi chiaramente il rischio potenziale.

In caso di gravidanza nel corso del trattamento, la paziente deve essere informata dei rischi per il feto ed essere attentamente controllata. Va anche presa in considerazione la possibilità della consulenza genetica.

Donne potenzialmente fertili:

Le donne potenzialmente fertili devono usare un efficace metodo contraccettivo durante il trattamento e fino a tre mesi dopo il trattamento con Vinorelbina Sandoz e devono informare il medico se entrano in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se la vinorelbina passi nel latte umano. L'escrezione di vinorelbina nel latte non è stata studiata negli animali da laboratorio. Non si può escludere un rischio per il neonato e pertanto l'allattamento con latte materno va interrotto prima di iniziare il trattamento con Vinorelbina Sandoz (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

La vinorelbina può avere effetti genotossici.

Pertanto, si consiglia agli uomini trattati con vinorelbina di non concepire figli durante e per un minimo di 3 mesi dopo la cessazione del trattamento. Il consiglio sulla conservazione dello sperma va chiesto prima del trattamento, a causa della possibilità di una infertilità irreversibile dovuta alla terapia con vinorelbina.

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

Non sono stati condotti studi riguardo agli effetti sulla capacità di guidare e usare macchinari, ma sulla base del profilo farmacodinamico la vinorelbina non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Comunque è necessario prestare cautela nei pazienti trattati con vinorelbina, tenendo in considerazione alcuni effetti indesiderati del farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati, segnalati più spesso che in casi isolati, sono elencati qui di seguito, a seconda del sistema d'organo e della frequenza. La frequenza è definita usando la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate sono: depressione del midollo osseo con neutropenia, anemia, disturbi neurologici, tossicità gastrointestinale con nausea, vomito, stomatite e stitichezza, aumenti transitori dei test di funzionalità epatica, alopecia e flebite locale.

Ulteriori reazioni avverse derivate dall'esperienza dopo la commercializzazione sono state aggiunte, in accordo alla Classificazione MedDRA, con frequenza Non nota.

Le reazioni sono descritte usando la classificazione WHO dei criteri di tossicità (G)

Infezioni e infestazioni:

- Comune: Infezioni batteriche, virali o fungine a diversa localizzazione (respiratoria, urinaria, tratto gastrointestinale) di intensità da lieve a moderata e di solito reversibili con un appropriato trattamento
- Non comune: Grave sepsi con altre patologie viscerali.
Setticemia.
- Molto raro: Setticemia complicata e talvolta fatale.
- Non nota: Sepsi neutropenica

Patologie del sistema emolinfopoietico:

- Molto comune: Depressione midollare che si manifesta principalmente come neutropenia (G3: 24,3%; G4: 27,8%) reversibile in 5-7 giorni e non cumulabile nel tempo, anemia (G3-4: 7.4%)
- Comune: trombocitopenia (G3-4: 2,5%) raramente di intensità grave, sepsi neutropenica in alcuni casi (1,2%) con esito potenzialmente fatale
- Non nota: neutropenia febbrile, pancitopenia

Disturbi del sistema immunitario:

- Comune reazioni allergiche (reazioni cutanee, reazioni respiratorie)
- Non nota: Reazioni allergiche sistemiche come anafilassi, shock anafilattico o reazione di tipo anafilattoide

Patologie endocrine:

- Molto raro: Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

- Raro: grave iponatriemia
- Non nota. anoressia

Patologie del sistema nervoso:

- Molto comune: stipsi (vedere anche "Patologie gastrointestinali"), Disturbi neurologici (G 3-4: 2.7%) che includono perdita dei riflessi tendinei. Debolezza agli arti inferiori dopo trattamenti prolungati
- Non comune: gravi parestesie con sintomi sensitivi e motori (G3-4: < 3%). Questi effetti sono generalmente reversibili quando il trattamento viene interrotto.
- Raro: Effetti sul sistema nervoso autonomo che causano paresi intestinale e stipsi. Raramente questo progredisce a ileo paralitico (<3%). (vedere anche "Patologie gastrointestinali")
- Molto raro: sindrome di Guillain-Barré

Patologie cardiache:

- Raro: cardiopatia ischemica come angina pectoris, alterazioni elettrocardiografiche, infarto miocardico, talvolta fatale
- Molto raro: Tachicardia, palpitazioni e disturbi del ritmo cardiaco

Patologie vascolari:

- Non comune: Ipotensione, ipertensione, rossore e freddo alle estremità
- Raro: Grave ipotensione, collasso

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

- Non comune: dispnea, broncospasmo (così come con altri alcaloidi della vinca)
- Raro: pneumopatia interstiziale talvolta fatale, in particolare in pazienti in trattamento con vinorelbina in combinazione con mitomicina

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: stipsi (vedere anche “Patologie del sistema nervoso”) (G3-4: 2,7%) (raramente progredisce fino ad ileo paralitico) con vinorelbina in monoterapia e (G3-4: 4,1%) con la combinazione di vinorelbina e altri agenti chemioterapici, nausea, vomito (G 1-2: 30,4% e G3-4: 2,2%). Una terapia con antiemetici può ridurre la comparsa, stomatite (G1-4:15% con vinorelbina in monoterapia), esofagite, anoressia (G1-2:14%, G3:1%)

Comune: diarrea (di norma da lieve a moderata)

Raro: pancreatite

ileo paralitico (vedere anche “Patologie del sistema nervoso”); il trattamento può essere ricominciato dopo il recupero della normale funzionalità intestinale

Patologie epatobiliari:

Molto comune: test di funzione epatica anormali (aumento della bilirubina totale, aumento della fosfatasi alcalina, aumento della aspartato aminotransferasi, aumento della alanina aminotransferasi) (G 1-2) senza sintomatologia clinica (Bilirubina, fosfatasi alcalina, ASAT in 27,6% e ALAT in 29,3%)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto comune: alopecia solitamente di natura lieve (G3-4: 4,1% con vinorelbina in monoterapia)

Raro: reazioni cutanee (reazioni cutanee generali) come eruzione cutanea, prurito, orticaria

Non nota: Sindrome da eritrodismetesia palmo-plantare

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: mialgia, artralgia incluso dolori alle mascelle

Patologie renali e urinarie:

Comune: aumento della creatinina

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune: . Reazioni nel sito di iniezione come eritema nel sito di iniezione, dolore urticante nel sito di iniezione, discromia nel sito di iniezione, flebite nel sito di iniezione (G3-4: 3,7% con vinorelbina in monoterapia)

Comune: affaticamento, febbre, dolori in diverse sedi inclusi dolori al petto e in sede tumorale, astenia

Raro: necrosi nel sito di iniezione. L'accurato posizionamento dell'ago o del catetere e l'infusione in bolo seguita da un lavaggio abbondante della vena possono ridurre questi effetti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio con vinorelbina può dar luogo a ipoplasia midollare, a volte associata a infezione, febbre e ileo paralitico.

Trattamento

Se il medico lo ritiene necessario, deve essere istituito un trattamento generale di supporto con trasfusioni di sangue, fattori di crescita e terapia antibiotica ad ampio spettro.

Antidoto

Non è noto alcun antidoto in caso di sovradosaggio di vinorelbina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antineoplastici (alcaloidi della vinca), Codice ATC: L01CA04.

La vinorelbina è un farmaco citostatico della famiglia degli alcaloidi della vinca.

La vinorelbina inibisce la polimerizzazione dei microtubuli e si lega di preferenza ai microtubuli mitotici, alterando quelli assonali solo a concentrazione elevata. L'induzione della spiralizzazione della tubulina è minore di quella prodotta dalla vincristina. La vinorelbina blocca la mitosi nella fase G2-M, provocando la morte cellulare in interfase o durante la successiva mitosi.

La sicurezza e l'efficacia di Vinorelbina Sandoz nei pazienti pediatrici non sono state stabilite. I dati clinici di due studi di Fase II a braccio singolo condotti utilizzando vinorelbina per via endovenosa a dosi da 30 a 33,75 mg/m² al D1 e al D8, somministrata ogni 3 settimane o una volta alla settimana per 6 settimane ogni 8 settimane, in 33 e 46 pazienti pediatrici, rispettivamente, affetti da tumori solidi ricorrenti, tra cui rhabdomyosarcoma, altri sarcomi dei tessuti molli, sarcoma di Ewing, liposarcoma, sarcoma sinoviale, fibrosarcoma, tumore del sistema nervoso centrale, osteosarcoma, neuroblastoma, non hanno mostrato una significativa attività clinica. Il profilo di tossicità è stato simile a quello riportato nei pazienti adulti (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa, il profilo concentrazione ematica-tempo è caratterizzato da una curva di eliminazione tri-esponenziale. L'emivita terminale è in media di circa 40 ore. La clearance ematica è alta, prossima al flusso sanguigno del fegato e pari in media a 0,72 L/kg/h (intervallo: 0,32-1,26 L/kg/h), mentre il volume di distribuzione allo stato stazionario è ampio, in media di 21,2 L/kg, mostrando segni di una estesa distribuzione tissutale.

Il legame alle proteine plasmatiche è debole (13,5%), ma forte quello alle cellule del sangue, specialmente alle piastrine (78%).

Le proprietà farmacocinetiche della vinorelbina somministrata per via endovenosa sono risultate lineari per dosi fino a 45 mg/m².

La vinorelbina è metabolizzata principalmente dall'enzima CYP3A4, e il principale metabolita è la 4-O-deacetilvinorelbina.

L'escrezione renale è bassa (<20% della dose) e rappresentata principalmente dal composto originario.

L'escrezione attraverso la bile è la più importante via di eliminazione sia dei metaboliti che della vinorelbina immodificata.

Gli effetti della ridotta funzione renale sulla distribuzione della vinorelbina non sono stati valutati, ma a causa della bassa escrezione renale non è necessaria una riduzione della posologia.

Nei pazienti con metastasi epatiche, modificazioni per quanto riguarda la clearance media della vinorelbina si sono verificate solo quando era interessato oltre il 75% del fegato. In 6 pazienti

neoplastici con disfunzione epatica di grado moderato (bilirubina ≤ 2 volte il limite superiore della norma e aminotransferasi ≤ 5 volte il limite superiore della norma) trattati con dosi fino a 25 mg/m², e in altri 8 con disfunzione severa (bilirubina >2 volte il limite superiore della norma e/o aminotransferasi > 5 volte il limite superiore della norma) trattati con dosi fino a 20 mg/m², la clearance totale media nei due gruppi era simile a quella dei pazienti con funzione epatica normale. Questi dati possono tuttavia non essere rappresentativi dei pazienti con ridotta capacità di eliminazione da parte del fegato, e pertanto nei pazienti con grave compromissione epatica si raccomandano cautela e un accurato monitoraggio dei parametri ematologici (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

L'effetto potenziale della compromissione metabolica non è stato determinato, per cui non può essere fornita alcuna raccomandazione per quanto riguarda l'esatta posologia.

È stata dimostrata l'esistenza di una forte correlazione tra esposizione del sangue e riduzione dei leucociti o dei polinucleati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Potenziale mutageno e cancerogeno

In studi condotti in animali, la vinorelbina induceva aneuploidia e poliploidia. Si può presumere che la vinorelbina possa causare effetti genotossici anche nell'uomo (aneuploidia e poliploidia). Per quanto riguarda il potenziale cancerogeno nel topo e nel ratto, i risultati sono stati negativi, ma sono stati testati solo bassi dosaggi.

Studi sulla tossicità riproduttiva

Negli studi sulla riproduzione condotti in animali, sono stati osservati effetti a dosaggi subterapeutici. Sono stati riscontrate embrio- e fetotossicità, quali ritardo di crescita intrauterina e ritardata ossificazione. A dosi tossiche somministrate alle madri è stata osservata teratogenicità (fusione delle vertebre, costole mancanti). Inoltre, la spermatogenesi e la secrezione della prostata e delle vescicole seminali erano ridotte, ma nei ratti la fertilità non era diminuita.

Sicurezza farmacologica

Studi di sicurezza farmacologica condotti nel cane e nella scimmia non hanno rivelato alcun effetto avverso sul sistema cardiovascolare.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per iniezioni.

6.2 Incompatibilità

- Vinorelbina Sandoz non va diluita in soluzioni alcaline (rischio di precipitazione)
- Vinorelbina Sandoz non va mischiata con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

In confezione non aperta:

3 anni

Confezione per la vendita aperta:

Una confezione aperta va usata immediatamente, e qualsiasi soluzione residua non usata va eliminata.

Stabilità in uso:

Dopo diluizione in sodio cloruro 0,9% o in una soluzione di glucosio al 5% , la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata a concentrazioni di 0,5 mg/ml e 3,0 mg/ml per 28 giorni a 2-8°C al riparo dalla luce. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto va utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore, e normalmente non devono comunque superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Conservare il flaconcino nella confezione esterna, al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcini di vetro incolore tipo I, con tappo di gomma con rivestimento fluoropolimerico

I flaconcini sono sigillati con tappi con ghiera in alluminio.

Flaconcini da 1 ml (10 mg di vinorelbina) e 5 ml (50 mg di vinorelbina).

Dimensione delle confezioni:

1 x 1 ml: 5 x 1ml, e 10 x 1 ml 1x 5 ml: 5 x 5 ml e 10 x 5 ml .

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La preparazione e la somministrazione di Vinorelbina Sandoz devono essere eseguite solo da personale addestrato. Occorre indossare un adatto equipaggiamento di sicurezza, guanti monouso, maschera e grembiule monouso.

Fuoriuscite e perdite vanno asciugate.

Va assolutamente evitato ogni contatto con gli occhi. Qualora questo si verificasse, lavare immediatamente gli occhi con soluzione fisiologica normale.

Alla fine, qualsiasi superficie esposta va pulita con cura, e le mani e la faccia lavate.

Non c'è incompatibilità tra Vinorelbina Sandoz e flaconi di vetro chiaro, PVC o set di infusione con tubi in PVC.

Vinorelbina Sandoz va somministrata in bolo lento (5-10 minuti) dopo diluizione in 20-50 mL di soluzione fisiologica normale o di soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%), o per infusione di breve durata (20-30 minuti) dopo diluizione in 125 mL di soluzione fisiologica normale o di soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%). La somministrazione deve essere seguita sempre da infusione di almeno 250 ml di soluzione isotonica per il lavaggio della vena.

Vinorelbina Sandoz va somministrata solo endovena. È molto importante accertarsi, prima di iniziare l'iniezione, che la cannula sia esattamente posizionata nella vena. Se durante la somministrazione endovenosa Vinorelbina Sandoz infiltra i tessuti circostanti, può verificarsi notevole irritazione. In questo caso, l'iniezione va arrestata, la vena lavata con soluzione fisiologica, e il resto della dose somministrato in un'altra vena. In caso di stravasamento, per ridurre il rischio di flebite si possono somministrare glucocorticoidi per via endovenosa.

Il medicinale non utilizzato o il materiale di scarto vanno eliminati in accordo con le disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio(VA)
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 037735014 – “10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 1 flaconcino di vetro da 1 ml

AIC n. 037735026 – “10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 1 flaconcino di vetro da 5 ml

AIC n. 037735038 – “10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 5 flaconcini di vetro da 1 ml

AIC n. 037735040 – “10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 5 flaconcini di vetro da 5 ml

AIC n. 037735053 – “10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 10 flaconcini di vetro da 1 ml

AIC n. 037735065 – “10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 10 flaconcini di vetro da 5 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08 Giugno 2009

Data del rinnovo più recente: 02 Febbraio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO