RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vinorelbina Hikma, 10 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni millilitro di soluzione contiene 10 mg di vinorelbina (equivalenti a 13,85 mg di vinorelbina tartrato).

1 flaconcino di Vinorelbina Hikma con 1 ml di soluzione per infusione contiene 10 mg di vinorelbina.

1 flaconcino di Vinorelbina Hikma con 5 ml di soluzione per infusione contiene 50 mg di vinorelbina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, da incolore a colore giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (stadio 3 o 4).
Come agente singolo nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico (stadio 4), quando il trattamento con un regime chemioterapico contenente antraciclina e taxano sia fallito o non sia indicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Esclusivamente per somministrazione endovenosa, dopo opportuna diluizione.
La somministrazione intra-tecale di Vinorelbina Hikma può essere fatale.

Posologia **Carcinoma polmonare non a piccole cellule:** in monoterapia la dose che generalmente viene somministrata è 25-30 mg/m^2, somministrata una volta alla settimana.
In caso di polichemioterapia, la dose e la frequenza di somministrazione dipende dal protocollo seguito dal medico. La dose normale potrebbe essere utilizzata (25-30 mg/m^2), ma la frequenza di somministrazione ridotta a, per esempio, il giorno 1 ed il giorno 5 ogni terza settimana o il giorno 1 ed il giorno 8 ogni terza settimana, a seconda del regime.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Carcinoma alla mammella avanzato o metastatico: la dose normale è di 25-30 mg/m^2, somministrata una volta alla settimana.

Somministrazione nei pazienti anziani
Nell'esperienza clinica non sono state identificate differenze rilevanti negli anziani in relazione alla velocità di risposta, ma non deve essere esclusa una maggiore sensibilità al medicinale da parte di alcuni individui. L'età non modifica la farmacocinetica della vinorelbina.

Somministrazione nei pazienti con insufficienza epatica
La farmacocinetica di vinorelbina non viene modificata da pazienti con moderata o grave insufficienza epatica. In ogni caso come misure precauzionali nei pazienti con grave insufficienza epatica si raccomanda una riduzione della dose di 20mg/m^2 e un attento monitoraggio dei parametri ematologici (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Somministrazione nei pazienti con insufficienza renale
Data la scarsa eliminazione renale, non c'è alcuna giustificazione farmacocinetica per ridurre la dose di vinorelbina nei pazienti con insufficienza renale.

Somministrazione nei bambini
Sicurezza ed efficacia nei bambini non sono state stabilite di conseguenza non se ne consiglia la somministrazione.

La dose massima tollerata per ogni somministrazione è di 35.4 mg/m^2 di superficie corporea.

Modo di somministrazione
Si raccomanda l'infusione di Vinorelbina Hikma in 6-10 minuti, dopo diluizione in 20-50ml di sodio cloruro 9mg/ml (0,9%)soluzione iniettabile o glucosio 5% soluzione iniettabile, oppure una infusione di breve durata, in 20-30 minuti, dopo diluizione in 125 ml di sodio cloruro 0,9% soluzione iniettabile o glucosio 5% soluzione iniettabile.

La somministrazione deve sempre essere seguita da almeno 250ml di soluzione isotonica per lavare la vena.

Istruzioni per l'uso e la manipolazione: vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota alla vinorelbina o ad altri alcaloidi della vinca, o a qualsiasi altro eccipiente elencato nel paragrafo 6.1.
- Conta dei neutrofili < 1.500/mm^3 o infezione grave in atto o recente (nelle ultime 2 settimane).
- Conta piastrinica < 100000/mm^3
- In associazione al vaccino per la febbre gialla (vedi sezione 4.5)
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Allatamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Vinorelbina Hikma dovrebbe essere somministrata sotto la supervisione di un medico che abbia esperienza nell'utilizzo di chemioterapici.

Dal momento che l'inibizione del sistema emopoietico è il rischio principale associato a vinorelbina, il paziente deve essere sottoposto a stretto monitoraggio ematologico durante il trattamento (determinazione del livello di emoglobina e conte di leucociti, neutrofili e piastrine nei giorni di ogni nuova somministrazione).

La principale reazione avversa limitante la dose è la neutropenia. Tale effetto è non cumulativo, con un nadir compreso tra 7 e 14 giorni dopo la somministrazione ed è rapidamente reversibile entro 5 - 7 giorni. Se la conta dei neutrofili è inferiore a 1500/mm^3 e/o la conta piastrinica è inferiore a 100000/mm^3, il trattamento deve essere posticipato fino al recupero.

Se il paziente presenta segni o sintomi indicativi di infezione deve essere effettuata un'indagine tempestiva.

Nella popolazione Giapponese è stata segnalata più frequentemente la malattia polmonare interstiziale. Bisogna porre particolare attenzione per questa popolazione specifica.

Speciali precauzioni per l'impiego.

Deve essere usata particolare cautela in caso di prescrizione del medicinale a pazienti con anamnesi di cardiopatia ischemica (vedi sezione 4.8).

La farmacocinetica di vinorelbina non è modificata nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave. Per l'aggiustamento del dosaggio in questo specifico gruppo di pazienti fare riferimento al paragrafo 4.2.

Poiché l'escrezione renale è limitata, non vi è alcuna base farmacocinetica per una riduzione della dose di Vinorelbina Hikma nei pazienti con compromissione renale.
Vedi sezione 4.2.

Vinorelbina Hikma non deve essere somministrata in concomitanza alla radioterapia se il campo di trattamento comprende il fegato.

Questo prodotto è specificatamente controindicato con il vaccino della febbre gialla ed il suo utilizzo concomitante con altri vaccini vivi attenuati non è raccomandato.

Deve essere usata cautela nell'utilizzo di Vinorelbina Hikma in combinazione con forti inibitori o induttori di CYP3A4 (vedi paragrafo 4.5 – Interazioni specifiche della vinorelbina), e la sua combinazione con la fenitoina (come tutti i citotossici) e con itraconazolo (come tutti i vinca-alcaloidi) non è raccomandata.

Qualsiasi contatto con gli occhi deve essere assolutamente evitato: c'è rischio di grave irritazione e anche di ulcera alla cornea qualora il medicinale venga spruzzato sotto pressione. Se ciò si verifica, sciacquare immediatamente l'occhio con una soluzione sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%) iniettabile .

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per evitare il rischio di broncospasmo – specialmente in caso di terapia in combinazione con mitomycina C, deve essere presa in considerazione una appropriata profilassi. I pazienti ambulatoriali devono essere avvisati che, in caso di dispnea, devono informare il loro medico.

Si raccomanda un monitoraggio neurologico (controllo EMG, se necessario) in caso di trattamento continuato con vinorelbina o in pazienti con elevato rischio.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni comuni a tutti i citotossici:
A causa dell'aumentato rischio trombotico nei pazienti oncologici, è frequente l'uso del trattamento anticoagulante. L'alta variabilità intra-individuale dei parametri di coagulazione durante la malattia e le possibili interazioni tra anticoagulanti orali e chemioterapia antineoplastica richiedono monitoraggi più frequenti dell'INR (International Normalised Ratio) se si decide di trattare il paziente con anticoagulanti orali.

- Uso concomitante controindicato:
  vaccino per la febbre gialla: rischio di patologia sistemica vaccinica fatale (vedere paragrafo 4.3).

- Uso concomitante non raccomandato :
  Vaccini vivi attenuati (per il vaccino della febbre gialla, vedi uso concomitante controindicato): rischio di patologia sistemica, eventualmente fatale. Il rischio è aumentato nei soggetti già immunodepressi a causa della loro patologia preesistente. Si raccomanda di utilizzare, se disponibile, un vaccino inattivato (poliomielite) (vedere paragrafo 4.4).

  Fenitoina: rischio di esacerbazione delle convulsioni a seguito della riduzione dell'assorbimento gastrointestinale di fenitoina causato dal farmaco citotossico o rischio di aumento della tossicità o perdita di efficacia del farmaco citotossico a seguito dell'aumento del metabolismo epatico causato dalla fenitoina.

- Uso concomitante da tenere in considerazione:
  Ciclosporine, tacrolimus: immunosoppressione eccessiva con rischio di linfoproliferazione.

Interazioni specifiche con vinca-alcaloidi:

- Uso concomitante non raccomandato:
  Itraconazolo: aumentata neurotossicità dei vinca-alcaloidi a seguito della riduzione del loro metabolismo epatico.

- Uso concomitante da tenere in considerazione:
  Mitomicina C: aumenta il rischio di broncospasmo e dispnea, in rari casi è stata osservata polmonite interstiziale.

Dal momento che i vinca-alcaloidi sono noti come substrati per la glicoproteina P, in assenza di uno studio specifico, porre particolare attenzione nel momento in cui si utilizza in associazione Vinorelbina Hikma con forti modulatori di questo trasportatore di membrana.

Interazioni specifiche con la vinorelbina:

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- La combinazione di vinorelbina con altri farmaci con nota tossicità al midollo osseo probabilmente aumenta le reazioni avverse di mielosoppressione.

- Poichè CYP 3A4 è principalmente coinvolto nel metabolismo della vinorelbina , la combinazione con forti inibitori di questo isoenzima (es: ketoconazolo, itraconazolo) potrebbe aumentare le concentrazioni di vinorelbina e la combinazione con forti induttori di questo isoenzima (es: rifampicina, fenitoina) potrebbe ridurre le concentrazioni nel sangue di vinorelbina.

- Non si verifica alcuna mutua interazione farmacocinetica combinando vinorelbina con cisplatino nel corso di parecchi cicli di trattamento. Comunque l'incidenza di granulocitopenia associata all'uso di vinorelbina in associazione con cisplatino è più elevata rispetto a quella associata a vinorelbina come singolo agente.

- Quando la vinorelbina ed il lapatinib sono stati associati in uno studio clinico in fase I, è stato suggerito un aumento dell'incidenza di neutropenia di grado 3/4. In questo studio, la dose raccomandata di vinorelbina nella forma per somministrazione endovenosa, in un programma 3-settimanale al giorno 1 ed al giorno 8, era di 22.5mg/m^2 quando combinata con lapatinib 1000mg al giorno, Questo tipo di combinazione deve essere somministrata con cautela.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Sono disponibili dati insufficienti sull'uso di vinorelbina nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno dimostrato embriotossicità e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati degli studi sugli animali e dell'azione farmacologica del medicinale, c'è un rischio potenziale di anomalie embrionali e fetali.
Vinoralbina Hikma non deve quindi essere utilizzata durante la gravidanza, a meno che l'atteso beneficio individuale non superi chiaramente i potenziali rischi. Se si verifica una gravidanza durante il trattamento, la paziente deve essere informata sui rischi per il nascituro e deve essere attentamente monitorata. Deve essere presa in considerazione la possibilità di un consulto genetico.

Donne in età fertile:
Le donne in età fertile devono fare uso di metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e fino a 3 mesi dopo il trattamento.

Allattamento
Non è noto se la vinorelbina sia escreta nel latte materno. La secrezione di vinorelbina nel latte non è stata ricercata negli studi sugli animali. Un rischio per il lattante non può essere escluso quindi l'allattamento al seno deve essere interrotto prima di iniziare il trattamento con Vinorelbina Hikma (vedi paragrafo 4.3)..

Fertilità
Gli uomini trattati con Vinorelbina Hikma sono avvertiti di non procreare durante e fino a 3 mesi dopo il termine del trattamento. Prima del trattamento può essere chiesto un consiglio sulla conservazione dello sperma, a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta alla terapia con la vinorelbina.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari ma sulla base del profilo farmacodinamico la vinorelbina non influenza la capacità di guidare ed utilizzare macchinari. In ogni caso, è necessario che i pazienti trattati con vinorelbina pongano attenzione considerando alcuni effetti avversi del farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito vengono riportati gli effetti indesiderati considerati non casi isolati, divisi per organi e per frequenza. Le frequenze sono defnite come: *Molto comune (≥ 1/10), Comune (≥ 1/100, < 1/10), Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Molto raro (<1/10.000)*, secondo la classificazione di frequenza MedDRA ed il sistema di classificazione per organi.

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente sono depressione del midollo con neutropenia, anemia, disordini neurologici, tossicità gastrointestinale con nausea, vomito, stomatite e costipazione, transitorio aumento dei livelli di funzionalità epatica, alopecia e locali flebiti.

Ulteriori effetti indesiderati sono stati aggiunti a seguito del monitoraggio Post Marketing secondo la classificazione MedDRA con la frequenza *Non nota*.

Informazioni dettagliate sulle reazioni avverse:
Le reazioni sono state descritte utilizzando la classificazione W.H.O. (grado 1=G1 ; grado 2=G2 ; grado 3=G3 ; grado 4=G4 ; grado 1-4=G1-4) ; grado 1-2=G1-2 ; grado 3-4=G3-4).

Infezioni ed infestazioni

Comune: - Infezione batterica, virale or fungina in diverse sedi (respiratorie, urinarie, GI tratto…) da lieve a moderata e generalmente reversibile con un appropriato trattamento.

Non comune: - Sepsi grave con insufficienza di altri organi.
- Setticemia.

Molto raro: - Setticemia complicate e talvolta fatale.

Non nota : - Sepsi neutropenica.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: - Depressione del midollo osseo risultante principalmente in neutropenia (G3: 24.3%; G4: 27.8%), reversibile in 5-7 giorni e non cumulativa nel tempo.
- Anemia (G3-4 : 7.4%).

Comune: - Può verificarsi tromboctopenia ma raramente è grave (G3-4: 2.5%).

Non nota: - Neutropenia febbrile.
- Pancitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: - Reazioni allergiche sistemiche come anafilassi, shock anafilattico o reazione tipo anafilattoide.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Disturbi del sistema endocrino
Non nota: - Inadeguata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Raro: - Grave iponatriemia.

Non nota: - Anoressia.

Patologie del sistema nervoso
Molto comune: - Disturbi neurologici (G 3-4: 2.7%) incluso perdita dei riflessi tendinei profondi.
- Debolezza delle estremità inferiori è stata segnalata dopo chemioterapia prolungata.

Non comune: - Grave parestesia con sintomatologia sensoriale e motoria è frequente.

Questi effetti sono generalmente reversibili.

Patologie cardiache
Raro: - Cardiopatia ischemica (angina pectoris, infarto miocardico, talvolta fatale).

Molto raro: - Tachicardia, palpitazione e disturbi del ritmo cardiaco.

Patologie vascolari
Non comune: - Ipotensione, Ipertensione, vampate ed estremità fredde.

Raro: - Grave ipotensione, collasso.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune: - Dispnea e broncospasmo può verificarsi in associazione al trattamento con vinorelbina o con altri vinca alcaloidi.

Raro: - Pneumopatia interstiziale, talvolta fatale, è stata segnalata in particolare in pazienti trattati con vinorelbina in associazione con mitomicina.

Patologie gastrointestinali
Molto comune: - Stomatite (G1-4: 15% con vinorelbina come singolo agente).
- Nausea e vomito (G 1-2: 30.4% e G 3-4: 2.2%) . Una terapia anti-emetica può ridurre la loro insorgenza.
- Costipazione è il principale sintomo (G 3-4: 2.7%) che raramente progredisce in ileo paralitico con vinorelbina come singolo agente e (G3-4: 4.1%) con la associazione di vinorelbina con altri agenti chemioterapici.

Comune: - può presentarsi diarrea generalmente da lieve a moderata .

Raro: -Ileo paralitico, il trattamento può essere ripreso dopo il recupero della normale motilità intestinale.
- Sono state segnalate pancreatiti.

Patologie epatobiliari

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Molto comune: -Transitorio aumento dei parametri di funzionalità epatica (G 1-2) senza sintomi clinici è stato segnalato (SGOT a 27.6% e SGPT a 29.3%).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: - Alopecia, generalmente lieve , può presentarsi (G3-4: 4.1% con vinorelbina come singolo agente chemioterapico).

Raro: - Reazioni cutanee generalizzate sono state segnalate con vinorelbina.

Non noto: - Sindrome da eritrodistesia palmare-plantare.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: - Artralgia comprendente dolore mascellare e mialgia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: - Reazioni alla sede di somministrazione possono comprendere eritema, bruciore, decolorazione della vena e flebite locale (G 3-4: 3.7% con vinorelbina come singolo agente chemioterapico).

Comune: - Astenia, fatica, febbre, dolore in varie sedi compreso dolore alla schiena e dolore al sito del tumore sono stati segnalati da pazienti riceventi terapia con vinorelbina.

Raro: - E' stata osservata necrosi locale. Corretto posizionamento dell'ago intravenoso o del catetere e l'iniezione del bolo seguita da risciacquo della vena possono limitare tali 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 http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
Il sovradosaggio con Vinorelbina Hikma può causare ipoplasia del midollo osseo talvolta associate a infezione, febbre e ileo paralitico.

Procedura d'emergenza
Se ritenuto necessario dal medico deve essere intrapreso un trattamento generale di supporto insieme a trasfusioni di sangue, fattori di crescita e terapia antibiotica ad ampio spettro.

Antidoto
Non esiste alcun antidoto conosciuto per il sovradosaggio di Vinorelbina Hikma.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici e immunomodulanti, codice ATC: L01C A04 (alcaloidi della vinca e analoghi)

La vinorelbina è un farmaco antineoplastico della famiglia degli alcaloidi della vinca ma, al contrario di tutti gli altri alcaloidi della vinca, la porzione catarantina della vinorelbina è stata modificata strutturalmente. A livello molecolare, agisce sull'equilibrio dinamico della tubulina nell'apparato dei microtubuli della cellula. Inibisce la polimerizzazione della tubulina e si lega preferenzialmente ai microtubuli mitotici, mentre agisce sui microtubuli assonali solo ad alte concentrazioni. In confronto alla vincristina, l'induzione della spiralizzazione della tubulina è minore. La vinorelbina arresta la mitosi in fase G2-M, con conseguente morte cellulare in interfase o nella mitosi successiva.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici della vinorelbina sono stati determinati nel sangue.

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario è elevato, in media 21.2 $l.kg^{-1}$ (range: 7.5-39.7 $l.kg^{-1}$), che indica una elevata distribuzione nei tessuti. La Vinorelbina ha un alta affinità per le piastrine ed I linfociti. Il legame con le proteine plasmatiche è basso (13.5%). Comunque la vinorelbina si lega fortemente alle cellule del sangue, in particolare alle piastrine. Il 78%del legame totale nel sangue era associato alle piastrine ed il 4.8% del legame totale nel sangue era associate ai linfociti. C'è un significativo assorbimento di vinorelbina nei polmoni, come dimostrato da biopsie polmonari chirurgiche, che hanno rivelato concentrazioni fino a 300 volte superiori alle concentrazioni nel siero. La vinorelbina non è stata trovata nel sistema nervoso centrale.

Biotrasformazione

Tutti i metaboliti della Vinorelbina sono formati dall'isoforma CYP 3°4 dei citocromi P450, eccetto la 4-O-deacetilvinorelbina, probabilmente formata da carbossilesterasi, il 4-O-deacetilvinorelbina è l'unico metabolita attivo ed il principale osservato nel sangue.

Non sono stati rilevati coniugati sulfonici o glucuronici.

Eliminazione

L'emivita media della vinorelbina è di circa 40 ore. La clearance nel sangue è elevata, raggiungendo il circolo epatico, ed il valore medio è stato di 0,72 l/h/kg (intervallo: 0,32-1,26 l/h(kg)

L'eliminazione renale è bassa (<20% della dose endovenosa somministrata) e consiste principalmente di composto progenitore. L'escrezione biliare è la via di eliminazione predominante della vinorelbina immodificata, che è il principale composto recuperato, e dei suoi metaboliti.

Gruppi speciali di pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Danno renale

Gli effetti della disfunzione renale sulla farmacocinetica della vinorelbina non sono stati studiati. Comunque, una riduzione del dosaggio in caso di ridotta funzionalità renale non è indicata a seguito della bassa eliminazione renale.

Danno epatico

Un primo studio ha dimostrato gli effetti del danno epatico sulla farmacocinetica della Vinorelbina. Questo studio è stato condotto in pazienti con metastasi epatiche dovute a tumore alla mammella, ed ha portato a concludere che un cambiamento nella clearance media della vinorelbina è stata osservata solo quando più del 75% del fegato è coinvolto.

Uno studio farmacocinetico di fase I per l'aggiustamento della dose è stato condotto in pazienti con tumori maligni e disfunzione epatica: 6 pazienti con disfunzione moderata (bilirubina < 2 x LSN e transaminasi < 5 x LSN) trattati con dosi fino a 25 mg/m^2 e 8 pazienti con disfunzione grave (bilirubina > 2 x LSN e transaminasi > 5 x LSN) trattati con dosi fino a 20 mg/m^2 La clearance totale media in queste due sottopopolazioni di pazienti è stata simile alla clearance riscontrata in pazienti con funzione epatica nella norma. In conclusione, la farmacocinetica della vinorelbina non è risultata modificata nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave.
Tuttavia, a scopo precauzionale, si consiglia di somministrare una dose ridotta di 20 mg/m^2 ed un attento monitoraggio dei parametri ematologici in pazienti con grave danno epatico: vedere sezioni 4.2 e 4.4.

Pazienti anziani
Uno studio con Navelbine in pazienti anziani (≥ 70 anni) con NSCLC ha dimostrato che la farmacocinetica della vinorelbina non è stata influenzata dall'età. In ogni caso, poiché i pazienti anziani sono deboli, va posta attenzione quando si aumenta il dosaggio di vinorelbina: vedere sezione 4.2.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica.
E' stato dimostrato esserci una stretta relazione tra l'esposizione alla vinorelbina del sangue e la riduzione dei leucociti o delle cellule polimorfonucleari

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Potenziale mutageno e cancerogeno
In studi condotti sugli animali la vinorelbina ha indotto aneuploidia e poliploidia. Si può presupporre che la vinorelbina possa causare effetti genotossici anche nell'uomo (aneuploidia e poliploidia). I risultati relativi al potenziale cancerogeno nel topo e nel ratto sono stati negativi, ma sono state analizzate solo dosi basse.

Studi di tossicità riproduttiva
Negli studi sulla riproduzione negli animali sono stati osservati effetti a dosi subterapeutiche. Sono state osservate embriotossicità e fetotossicità, come ritardo della crescita intrauterina e ossificazione ritardata.
A dosi tossiche per la madre è stata osservata teratogenicità (fusione di vertebre, coste mancanti). Inoltre, la spermatogenesi e le secrezioni della prostata e delle vescicole seminali sono risultate ridotte, ma la fertilità nel ratto non è stata ridotta.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sicurezza farmacologica
Gli studi di *sicurezza farmacologica* condotti nel cane e nella scimmia non hanno evidenziato alcun effetto avverso sul sistema cardiovascolare.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili e azoto.

6.2 Incompatibilità

Vinorelbina Hikma non deve essere diluito in soluzioni alcaline a causa del rischio di precipitazione.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità del medicinale nella sua confezione originale è di 3 anni.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo diluizione in soluzione iniettabile di sodio cloruro 0,9% o in soluzione iniettabile di destrosio 5%. Se il medicinale non viene usato immediatamente, l'utente è responsabile della durata e delle condizioni di conservazione prima dell'uso; il medicinale può essere conservato per un massimo di 24 ore a 2º- 8 °C (in frigorifero), in flaconcini in vetro neutro o in sacche in PVC, a meno che la preparazione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vinorelbina Hikma è contenuto in flaconcini di vetro incolore (tipo I) di volume appropriato, chiusi con un tappo in gomma bromobutile e sigillati con una capsula in alluminio e sigillo in plastica per facilitare l'apertura.

Vinorelbina Hikma 10 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione.

Confezioni da 1 e 10 flaconcini da 1 ml (10 mg/1 ml).
Confezioni da 1 e 10 flaconcini da 5 ml (50 mg/5 ml).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

La preparazione e la somministrazione di Vinorelbina Hikma devono essere effettuate da personale specializzato. Devono essere indossati una protezione idonea per gli occhi, guanti monouso, mascherina e camice monouso. Eventuali schizzi o fuoriuscite del medicinale devono essere rimossi immediatamente.
Deve essere assolutamente evitato qualsiasi contatto con gli occhi. In caso di contatto, lavarsi immediatamente gli occhi con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%).
Al termine, tutte le superfici esposte devono essere pulite con cura devono essere lavate mani e viso.

Si raccomanda di somministrare Vinorelbina Hikma tramite infusione nell'arco di 6-10 minuti dopo diluizione in 20-50 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%) soluzione iniettabile o in una soluzione iniettabile di glucosio 5%. Dopo la somministrazione la vena deve essere ben risciacquata con almeno 250 ml di soluzione isotonica.
Vinorelbina Hikma deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa: è molto importante assicurarsi che la cannula sia accuratamente posizionata nella vena prima di iniziare l'infusione di Vinorelbina Hikma. In caso di stravaso del medicinale nei tessuti circostanti durante la somministrazione possono verificarsi irritazioni locali considerevoli. In tal caso la somministrazione deve essere interrotta, la vena deve essere risciacquata con soluzione fisiologica e la dose rimanente deve essere somministrata in un'altra vena.
In caso di stravaso devono essere immediatamente somministrati glucocorticoidi per via endovenosa per ridurre il rischio di flebite.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo
Tel.: ++351-21 960 84 10
Fax: ++351-21 961 51 02

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039261019 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, un flaconcino da 1 ml
039261021 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, 10 flaconcini da 1 ml
039261033 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, 10 flaconcini da 5 ml
039261045 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, un flaconcino da 5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12/02/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).