RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Vinorelbina Hospira 10mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Vinorelbina 10 mg/ml (come tartrato)

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di vinorelbina (come tartrato)
5 ml di concentrato per soluzione per infusione contengono 50 mg di vinorelbina (come tartrato)

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

3. FORMA FARMACEUTICA
Concentrato per soluzione per infusione

Soluzione trasparente, incolore o giallo paglierino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Vinorelbina è indicata nel trattamento del:
- Carcinoma del polmone non a piccole cellule (stadio 3 o 4).
- Come agente singolo, nei pazienti con carcinoma della mammella metastatico (stadio 4), quando il trattamento con antracicline e taxani non sia risultato efficace o non sia adatto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Solo per infusione endovenosa.
Vinorelbina Hospira deve essere somministrata sotto la supervisione di un medico con marcata esperienza nella terapia con citostatici.

L'uso intratecale è controindicato e potrebbe essere letale.

Per le istruzioni sull'uso e la manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

Vinorelbina Hospira può essere somministrata lentamente in bolo (6-10 minuti) dopo diluizione in 20-50 ml di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o in soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%) o per infusione breve (20-30 minuti) dopo diluizione in 125 ml di soluzione fisiologica o in soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%).
La somministrazione deve sempre essere seguita dal lavaggio della vena con almeno 250 ml di soluzione per infusione isotonica.

Carcinoma del polmone non a piccole cellule: come agente singolo la dose normale è di 25-30 mg/m², somministrata una volta la settimana. Nella polichemioterapia i regimi di trattamento sono in funzione del protocollo. Può essere utilizzata la dose normale (25-30 mg/m²), mentre la frequenza di somministrazione sarà ridotta, in funzione del regime, per esempio, ai giorni 1 e 5 ogni terza settimana o ai giorni 1 e 8 ogni terza settimana.

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

Dose massima tollerata per somministrazione: 35,4 mg/m^2 per superficie corporea.

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

Somministrazione negli anziani
Per quanto riguarda il grado di risposta, l'esperienza clinica non ha individuato delle differenze rilevanti negli anziani, sebbene non possa essere esclusa una maggiore sensibilità in alcuni di questi pazienti. L'età non modifica la farmacocinetica della vinorelbina.

Somministrazione in pazienti con compromissione epatica
La farmacocinetica della vinorelbina non è modificata nei pazienti con compromissione epatica di grado da moderato a grave. Tuttavia, quale misura precauzionale, nei pazienti con grave compromissione epatica si raccomanda di ridurre la dose a 20 mg/m^2 in aggiunta al monitoraggio accurato dei parametri ematologici (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Somministrazione nei pazienti con compromissione renale
Non è necessario modificare la dose nei pazienti con ridotta funzione renale (vedere paragrafo 5.2).

Somministrazione in pediatria
La sicurezza d'uso e l'efficacia nei bambini non sono state dimostrate pertanto non si raccomanda di somministrare il medicinale.

4.3 Controindicazioni

- L'uso per via intratecale è controindicato
- Ipersensibilità nota alla vinorelbina o agli altri alcaloidi della vinca, o a qualsiasi eccipiente
- Conta dei granulociti neutrofili <1500/mm^3 oppure gravi infezioni, in corso o recenti (nelle ultime 2 settimane)
- Conta delle piastrine inferiore a 100.000/mm^3
- Gravidanza (consultare paragrafo 4.6)
- L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con vinorelbina (vedere paragrafo 4.6)
- Grave compromissione epatica non correlata al processo tumorale
- Le donne in età fertile che non adottano efficaci mezzi contraccettivi (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- In combinazione con il vaccino della febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
Esclusivamente per uso endovenoso.

La Vinorelbina Hospira deve essere somministrata sotto la supervisione di un medico con esperienza d'uso dei chemioterapici.

L'inibizione del sistema ematopoietico costituisce il rischio maggiore durante il trattamento con vinorelbina, pertanto deve essere condotto un attento monitoraggio ematologico durante il trattamento (prima di ogni nuova infusione valutare il valore dell'emoglobina, e il numero dei leucociti, dei neutrofili e delle piastrine).

- La neutropenia, che costituisce la maggiore reazione avversa dose-limitante non è cumulativa ed ha il suo nadir fra i giorni 7 e 14 dopo la somministrazione ed è rapidamente reversibile in 5-7 giorni. Se il numero dei granulociti neutrofili si abbassa al di sotto di 1500/ mm^3 e/o la conta delle piastrine risulta al di sotto di 100.000/mm^3, il trattamento deve essere rimandato fino a ripristino dei valori nella norma.
- Se il paziente presenta segni o sintomi indicativi di un'infezione, deve essere eseguito prontamente un accertamento.
- Si raccomanda particolare attenzione nei pazienti con anamnesi di malattie ischemiche cardiache (vedere paragrafo 4.8).

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

- L'importanza clinica della compromessa capacità di eliminazione del farmaco da parte del fegato non è stata studiata. Ne consegue che non può essere consigliata la dose esatta. Tuttavia, negli studi di farmacocinetica, la dose più alta somministrata ai pazienti con grave disfunzione epatica è stata di 20 mg/m^2 (vedere paragrafo 5.3). Per i pazienti con grave compromissione della funzione epatica si raccomanda attenzione e di monitorare accuratamente i parametri ematologici.
- Vinorelbina Hospira non deve essere somministrata in concomitanza alla radioterapia nel caso in cui il fegato sia uno degli obbiettivi della radioterapia.
- Vinorelbina Hospira non deve venire a contatto con gli occhi per il rischio di grave irritazione e addirittura di ulcerazione corneale se il farmaco fuoriesce sotto pressione. In caso di contatto, sciacquare immediatamente l'occhio con soluzione fisiologica e contattare l'oculista.
- I forti inibitori o gli induttori del CYP3A4 possono influenzare la concentrazione di vinorelbina e quindi deve essere prestata attenzione (vedere paragrafo 4.5 Interazione con altri prodotti medicinali e altre forme di interazione). Non si raccomanda l'associazione di vinorelbina e fenitoina (come i citotossici) né con itraconazolo (come gli alcaloidi della vinca)
- Questo medicinale è specificatamente controindicato con il vaccino della febbre gialla e non è raccomandato l'uso concomitante con i vaccini vivi attenuati.
- Per le informazioni sulla gravidanza, allattamento e fertilità, si prega di consultare il paragrafo 4.6.
- Per evitare il rischio di broncospasmo – in particolare in terapia di combinazione con mitomicina C – è il caso di valutare l'opportunità della terapia profilattica. I pazienti ambulatoriali devono essere informati che in caso di dispnea il medico deve essere avvertito.
- Per il basso livello di escrezione renale, non vi sono basi farmacocinetiche tali da far ridurre la dose nei pazienti con compromissione renale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

La combinazione di vinorelbina con altri farmaci con nota tossicità sul midollo osseo può verosimilmente aumentare le reazioni avverse della mielosoppressione.

CYP3A4 è il principale enzima preposto al metabolismo della vinorelbina, e la combinazione con un farmaco che induce (come la fenitoina, il fenobarbitale, la rifampicina, la carbamazepina, l'Hypericum perforatum) o inibisce (come l'itraconazolo, il ketoconazolo, gli inibitori delle proteasi HIV, l'eritromicina, la claritromicina, la telitromicina, il nefazodone) questo isoenzima può influenzare la concentrazione di vinorelbina (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). Vinorelbina costituisce un substrato per la glicoproteina-P ed il trattamento simultaneo con altri farmaci che inibiscono (per es. ritonavir, claritromicina, ciclosporina, verapamil, chinidina) o inducono (vedere l'elenco degli induttori CYP3A4 in alto) la stessa proteina di trasporto può influenzare la concentrazione della vinorelbina.

La combinazione vinorelbina-cisplatino (una combinazione molto comune) non mostra alcuna interazione con i parametri farmacologici di vinorelbina. Tuttavia, una più alta incidenza di granulocitopenia è stata riportata nei pazienti trattati con la terapia di combinazione vinorelbina e cisplatino, rispetto a quelli trattati con la sola vinorelbina.

Il trattamento concomitante degli alcaloidi della vinca e la mitomicina C potrebbe aumentare il rischio di broncospasmo e di dispnea, in rari casi è stata segnalata polmonite interstiziale (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8).

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 il maggiore rischio di trombosi nelle malattie tumorali, è frequente l'impiego della terapia anticoagulante. Qualora si sia deciso di trattare il paziente con gli anticoagulanti orali, è necessario aumentare la frequenza del monitoraggio INR (International Normalised Ratio) a causa della notevole variabilità inter-individuale della coagulazione nelle malattie, insieme alla eventualità di interazione tra gli anticoagulanti orali e la chemioterapia antitumorale.

Il vaccino della febbre gialla è controindicato per il potenziale rischio di malattia sistemica da vaccino ad esito fatale.

L'impiego concomitante di vaccini vivi attenuati (ad eccezione della febbre gialla) non è raccomandato per il rischio di malattia sistemica con probabilità di esito fatale. Il rischio aumenta nei pazienti che sono già immunosoppressi per la loro sottostante malattia. Utilizzare un vaccino inattivato se questo è disponibile (poliomielite).

Fenitoina: l'impiego concomitante non è raccomandato. Esiste il rischio di esacerbare le convulsioni per il ridotto assorbimento gastrointestinale di fenitoina e il rischio di maggiore tossicità o di ridotta efficacia di vinorelbina per l'aumentato metabolismo epatico da fenitoina.

Itraconazolo: l'uso concomitante non è raccomandato per la maggiore potenziale neurotossicità degli alcaloidi della vinca con conseguente calo del metabolismo epatico.

Ciclosporina, Tacrolimus: deve essere tenuto in considerazione il rischio di linfoproliferazione da eccessiva immunosoppressione.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Non ci sono dati sufficienti sull'impiego di vinorelbina in gravidanza. Gli studi sulla riproduzione negli animali hanno dimostrato che la vinorelbina era embrio- e feto-letale e teratogena. Vinorelbina Hospira non deve essere somministrata durante la gravidanza. Nel corso del trattamento e fino a 3 mesi dopo il trattamento con Vinorelbina Hospira, le donne in età fertile devono adottare metodi contraccettivi efficaci e devono informare il medico se dovessero rimanere incinte. Se la gravidanza avviene durante il trattamento, la paziente deve essere informata dei rischi per il nascituro e deve essere attentamente controllata. Deve essere valutata la possibilità di consulto genetico.

Allattamento
Non è noto se la vinorelbina passi nel latte materno. Non è stata studiata negli animali l'escrezione della vinorelbina nel latte. L'allattamento al seno deve essere interrotto prima di iniziare il trattamento con Vinorelbina Hospira.

Fertilità
La vinorelbina può avere effetti genotossici. Pertanto, gli uomini trattati con vinorelbina devono essere informati di non generare un figlio durante il trattamento e fino a sei mesi (minimo 3 mesi) dopo la fine del trattamento. Le donne in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante il trattamento. Per la possibilità di infertilità irreversibile causata dalla vinorelbina prima del trattamento è opportuna una consulenza sulla conservazione dello sperma.

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

Non sono stati condotti studi degli effetti sulla capacità di guida e di impiego di macchinari, ma, in funzione del suo profilo farmacodinamico la vinorelbina non influenza la capacità di

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

guidare e di usare macchinari. Tuttavia, considerando alcuni effetti collaterali del medicinale, è necessaria cautela nei pazienti trattati con vinorelbina.

4.8 Effetti indesiderati

In basso sono elencati gli effetti indesiderati riportati con frequenza maggiore dei casi isolati, per organo sistema e frequenza. La frequenza è definita secondo la seguente convenzione: Molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1000, < 1/100); rara (≥1/10.000, < 1/1.000); molto rara (< 1/10.000), secondo la classificazione MedDRA per la convenzione della frequenza e della classificazione per sistema e organo.

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente segnalate sono la depressione del midollo osseo con neutropenia, anemia, disturbi neurologici, tossicità gastrointestinale con nausea, vomito, stomatite e stipsi, transitorio aumento dei valori dei test della funzionalità epatica, alopecia e flebite locale.

Sono state aggiunte altre reazioni avverse a seguito dell'esperienza Post Marketing secondo la classificazione MedDRA con la frequenza Non nota.

Informazioni dettagliate sulle reazioni avverse:
Le reazioni sono secritte secondo la classificazione della 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 e infestazioni:

Comune:	Infezione batterica, virale o fungina a diversa localizzazione (respiratorio, urinario, tratto GI) da leggera a moderata e normalmente reversibile con un trattamento appropriato.
Non comune:	Grave sepsi con scompensi di altri organi. Setticemia
Molto raro:	Setticemia complicata e a volte mortale.
Non nota:	Sepsi neutropenica.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Molto comuni:	Depressione del midollo osseo risultante principalmente in neutropenia (G3: 24,3%; G4: 27,8%), reversible entro 5 - 7 giorni e non cumulativa nel tempo Anemia (G3-4: 7,4%)
Comuni:	Potrebbe manifestarsi trombocitopenia (G3-4: 2,5%) ma solo raramente in modo grave Neutropenia febbrile

Disturbi del sistema immunitario

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

Disturbi del sistema endocrino:

Non nota:	Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

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 metabolismo e della nutrizione:
Rara: Grave iponatriemia
Non nota: Anoressia

Patologie del sistema nervoso:
Molto Comune: Disturbi neurologici (G 3-4:2,7%) inclusa la perdita dei riflessi dei tendini profondi
E' stata segnalata debolezza delle estremità inferiori dopo chemioterapia prolungata
Non comune: Gravi parestesie con sintomi sensori e motori non frequenti

Questi effetti sono generalmente reversibili.

Patologie cardiache:
Raro: Cardiopatia ischemica (angina pectoris, infarto del miocardio)
Molto raro: Tachicardia, palpitazioni e disturbi del ritmo cardiaco.

Patologie vascolari:
Non comune: Ipotensione, ipertensione, rossore e raffreddamento delle estremità
Raro: Grave ipotensione, collasso

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Non comune: Possono manifestarsi dispnea e broncospasmo in associazione alla vinorelbina
Raro: E' stata segnalata pneumopatia interstiziale in particolare nei pazienti trattati con vinorelbina in associazione a mitomicina.

Patologie gastrointestinali:
Molto comune: Stomatite (G1-4: 15% con vinorelbina in monoterapia)
Nausea e vomito (G1-4: 30,4% e G3-4: 2,2%). La terapia anti-emetica può ridurne l'incidenza.
La stipsi è il sintomo principale (G3-4: 2,/%) che raramente progredisce verso l'ileo paralitico con vinorelbina in monoterapia e (G3-4:4,1%) con l'associazione di vinorelbina e gli altri agenti chemioterapici.
Comune Potrebbe manifestarsi diarrea normalmente da lieve a moderata

Raro:
Ileo paralitico, il trattamento può essere ripristinato dopo recupero della normale mobilità intestinale.
E' stata segnalata pancreatite.

Patologie epatobiliari:
Molto comune: Sono stati riportati aumenti transitori dei valori dei test della funzionalità epatica (G1-2) senza sintomatologia clinica (SGOT nel 27,6% e SGPT nel 29,3%).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Molto comune: Può manifestarsi alopecia, normalmente di grado lieve (G3-4: 4,1% con vinorelbina in monoterapia).
Raro: Sono state segnalate reazioni cutanee generalizzate secondarie alla vinorelbina
Non nota: Eritema delle mani e dei piedi

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

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

Comune: Artralgia che comprende dolore alla mandibola e mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune: Le reazioni nel sito di iniezione possono includere eritema, dolore urente, discolorazione delle vene e flebite locale (G3-4: 3,7% con vinorelbina in monoterapia).

Comune: Pazienti in trattamento con vinorelbina hanno manifestato astenia, affaticamento, febbre, dolori in diffrenti punti incluso dolore alla schiena e dolore nel sito del tumore.

Raro: E' stata segnalata necrosi locale. Un attento inserimento della cannula o del catetere in vena e dell'iniezione in bolo seguita da lavaggio libero della vena ne limita gli 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 rischio/beneficio del medicinale.
Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può causare una grave depressione del midollo osseo con febbre e infezione, è stato anche riportato ileo paralitico. Si consiglia un trattamento sintomatico con trasfusioni di sangue e terapia antibiotica a largo spettro. Non è noto un antidoto specifico.

Non disponendo di un antidoto specifico in caso di sovradosaggio di vinorelbina somministrata per via endovenosa, sono necessarie le misure di trattamento sintomatico come ad esempio:
- Controllo continuo dei segni vitali e attento monitoraggio del paziente
- Controllo giornaliero della conta ematica per valutare la necessità di trasfusioni ematiche, di fattori di crescita e per valutare la necessità di cure intensive e di ridurre il rischio di infezioni
- Misure per prevenire o per trattare l'ileo paralitico
- Controllo del sistema circolatorio e della funzione epatica
- Nella eventualità di complicanze da infezioni, potrebbe essere necessaria la terapia con antibiotici a largo spettro.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGIHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici (alcaloidi della Vinca), codice ATC: L01CA04
La vinorelbina è un farmaco citostatico della famiglia degli alcaloidi della vinca.

Non sono state ancora stabilite la sicurezza e l'efficacia della vinorelbina nei pazienti pediatrici. I dati clinici di due studi di fase II a braccio singolo in cui è stata somministrata vinorelbina per via endovenosa rispettivamente in 33 e 46 pazienti pediatrici con tumori solidi ricorrenti, tra cui il rabdomiosarcoma, altri sarcomi dei tessuti molli, il sarcoma di Ewing, il liposarcoma, il sarcoma sinoviale, il fibrosarcoma, tumori del sistema nervoso centrale, l'osteosarcoma, il neuroblastoma a dosi da 30 a 33,75 mg/m^2 D1 e D8 ogni 3 settimane o una

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

volta alla settimana per 6 settimane ogni 8 settimane, non hanno mostrato attività clinica significativa. Il profilo di tossicità è simile a quello riportato nei pazienti adulti. (vedere paragrafo 4.2).

La vinorelbina inibisce la polimerizzazione della tubulina e si lega in maniera preferenziale ai microtubuli mitotici, interessando soltanto ad alte concentrazioni i microtubuli assonali. L'induzione della spiralizzazione della tubulina è inferiore a quella prodotta dalla vincristina. La vinorelbina blocca la mitosi, a livello G2-M, causando la morte delle cellule in interfase o durante la successiva mitosi.

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 mediamente di 40 ore. La clearance ematica è alta, vicina al flusso ematico epatico, ed è mediamente di 0,72 l/h/kg (intervallo: 0,32-1,26 l/h/kg), mentre il volume di distribuzione allo stato stazionario è risultato ampio, in media di 21,2 l/kg e ciò indica una vasta distribuzione tissutale.
Vi è un debole legame con le proteine plasmatiche (13,5%), e un forte legame alle cellule ematiche, particolarmente alle piastrine (78%).

Le proprietà farmacocinetiche dopo somministrazione endovenosa di vinorelbina sono risultate lineari fino a dosi di 45 mg/m^2.
La vinorelbina è metabolizzata principalmente dalla CYP3A4 e il suo principale metabolita è la 4-O-deacetilvinorelbina.
L'escrezione renale è bassa (<20% della dose) e consiste principalmente nel composto originario.
L'escrezione per via biliare è la via di eliminazione più importante sia per i metaboliti sia per la vinorelbina non modificata.
Non sono stati valutati gli effetti dell'eliminazione della vinorelbina in condizioni di ridotta funzione renale, ma non è necessario ridurre la dose visti i bassi livelli di escrezione renale del farmaco.

Nei pazienti con metastasi al fegato è stata riscontrata una modifica del valore medio della clearance della vinorelbina solo per interessamento metastatico epatico superiore al 75%. In 6 pazienti con disfunzione epatica moderata (bilirubina ≤2 volte il ULN e transaminasi ≤5 volte il ULN) trattati fino a un massimo di 25 mg/m^2 e in 8 pazienti con gravi disfunzioni epatiche (bilirubina >2 volte il ULN e/o transaminasi >5 volte il ULN) trattati fino a un valore massimo di 20 mg/m^2, il valore medio della clearance totale nei due gruppi era simile al valore dei pazienti con funzione epatica nella norma. Tuttavia, questi dati possono non essere rappresentativi dei pazienti con ridotta capacità di eliminazione del farmaco da parte del fegato e pertanto si raccomanda cautela nei pazienti con grave compromissione epatica e in questi casi è richiesto un attento monitoraggio dei parametri ematologici (vedere le sezioni 4.2 e 4.4).

È stata dimostrata una marcata correlazione tra l'esposizione del sangue e la riduzione dei leucociti o leucociti polinucleati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Potenziale mutageno e carcinogeno
Gli studi sugli animali hanno dimostrato che la vinorelbina ha causato induzione di aneuploidia e poliploidia. È lecito presumere che la vinorelbina possa anche causare effetti genotossici nell'uomo (induzione di aneuploidia e poliploidia). I risultati del potenziale cancerogeno nel topo e nel ratto sono stati negativi ma sono state controllate solo le basse dosi.

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

Studi di tossicità riproduttiva
Sono stati osservati effetti per dosaggi al di sotto di quelli terapeutici in studi riproduttivi nell'animale. È stata segnalata embrio- e feto-tossicità, come ritardo della crescita intra-uterina e ritardata ossificazione. La teratogenicità (fusione delle vertebre, costole mancanti) è stata osservata a dosaggi tossici per la madre. Inoltre, la spermatogenesi e la secrezione della prostata e delle vescicole seminali sono risultate ridotte, mentre la fertilità nei ratti non è risultata diminuita.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità
- Vinorelbina Hospira non deve essere diluita in soluzioni alcaline (rischio di precipitazione)
- Vinorelbina Hospira non deve essere miscelata con altri medicinali ad eccezione di quelli indicati nella sezione 6.6.

6.3 Periodo di validità
Confezionamento integro: 2 anni.

Validità dopo diluizione:
Dopo diluizione in soluzione fisiologica o in soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%), la stabilità chimico e fisica in uso della soluzione diluita in sacche di PVC e in siringhe di polipropilene è stata dimostrata per 8 giorni tra 2°C e 8°C lontano dalla luce. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere impiegato immediatamente. Se non usato immediatamente, il tempo di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso restano una responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione abbia luogo in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Confezionamento integro: Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare. Tenere il flacone nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per la modalità di conservazione dopo diluizione della specialità medicinale, consultare la sezione 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Flaconcino di vetro tipo I trasparente con tappo in gomma butilica, con o senza rivestimento plastico (Onco-Tain®).

Confezioni: 1 ml, 10 x 1 ml, 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

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 Hospira può essere preparata e somministrata solo da personale addestrato. Devono essere indossate appropriate attrezzature di sicurezza, una protezione per gli occhi, guanti monouso, mascherine e grembiuli monouso.
Bisogna asciugare le fuoriuscite e le gocce del farmaco.
Evitare accuratamente il contatto con gli occhi. In caso di contatto accidentale si deve immediatamente gli occhi con soluzione fisiologica.
Al termine della preparazione, qualsiasi superficie esposta deve essere pulita e le mani e il viso lavati accuratamente.
Non vi è alcuna incompatibilità tra Vinorelbina Hospira e i flaconcini di vetro trasparente, sacche in PVC o in vinile acetato oppure con i tubicini in PVC dei set di infusione.
Vinorelbina Hospira può essere somministrata lentamente in bolo (6-10 minuti) dopo diluizione in 20-50 ml di soluzione fisiologica o di glucosio 50 mg/ml (5%) o per infusione breve (20-30 minuti) dopo diluizione in 125 ml di soluzione fisiologica o in glucosio 50 mg/ml (5%). La somministrazione deve sempre essere seguita dal lavaggio della vena con almeno 250 ml di soluzione isotonica.

Vinorelbina Hospira deve essere somministrata solo per via endovenosa. Prima di iniziare l'iniezione è molto importante accertarsi che la cannula sia accuratamente posizionata in vena. Potrebbe verificarsi una significativa irritazione qualora Vinorelbina Hospira si infiltrasse nel tessuto circostante durante la somministrazione endovenosa. In questo caso, si deve interrompere l'infusione, la vena deve essere lavata con soluzione fisiologica e il resto della dose deve essere iniettata in un'altra vena. Per ridurre il rischio di flebiti, in caso di stravaso, somministrare glucorticoidi per via endovenosa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hospira Italia S.r.l.
Via Orazio, 20/22
80122 Napoli

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vinorelbina Hospira 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino in vetro da 1 ml
AIC N. 037703016

Vinorelbina Hospira 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 10 flaconcini in vetro da 1 ml
AIC N. 037703028

Vinorelbina Hospira 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino in vetro da 5 ml
AIC N. 037703030

Vinorelbina Hospira 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione 10 flaconcini in vetro da 5 ml
AIC N. 037703042

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06.09

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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