

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vinorelbina Aurovitas 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de vinorelbina base, equivalente a 13,85 mg de tartrato de vinorelbina.

Cada vial de 1 ml contiene 10 mg de vinorelbina (en forma de tartrato).

Cada vial de 5 ml contiene 50 mg de vinorelbina (en forma de tartrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente, de incolora a amarilla pálida con pH entre 3,3 a 3,8 y con una osmolaridad aproximada de 330 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Vinorelbina está indicada en adultos en el tratamiento de:

- Cáncer de pulmón no microcítico (estadio 3 ó 4).
- Como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico (estadio 4), en las que el tratamiento quimioterápico con antraciclinas y taxanos ha fracasado o no es adecuado.

4.2. Posología y forma de administración

Estrictamente para administración intravenosa tras la pertinente dilución

La administración intratecal está contraindicada y puede ser mortal.

Para las instrucciones sobre la dilución del producto antes de su administración y otras manipulaciones, ver sección 6.6.

Vinorelbina debe administrarse con la ayuda de un médico que tenga una amplia experiencia en el tratamiento con citostáticos.

Posología

Cáncer de pulmón no microcítico

Como agente único, la dosis normal es de 25-30 mg/m², administrada una vez a la semana. En poliquimioterapia la pauta posológica se establece en función del protocolo. Podría utilizarse la dosis

normal (25-30 mg/m²), pero la frecuencia de la administración puede reducirse a, por ejemplo, a los días 1 y 5, cada tres semanas o a los días 1 y 8, cada tres semanas, según la pauta posológica.

Cáncer de mama avanzado o metastásico

La dosis normal es de 25-30 mg/m², administrada una vez a la semana.

La dosis máxima tolerada por administración es: 35,4 mg/m² por área de superficie corporal.

La dosis total máxima por administración es: 60 mg.

Poblaciones especiales

Administración en pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica no ha identificado diferencias relevantes entre los pacientes de edad avanzada con respecto a la tasa de respuesta, aunque no puede excluirse una mayor sensibilidad en algunos de estos pacientes. La edad no modifica la farmacocinética de vinorelbina (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de vinorelbina no se modifica en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina >2×LSN y/o transaminasas >5×LSN). Sin embargo, como medida de precaución se recomienda una dosis reducida de 20 mg/m² y la estrecha vigilancia de los parámetros hematológicos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

Debido a la poca importancia de la excreción renal, no hay justificación farmacocinética para reducir la dosis de vinorelbina en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños y, por lo tanto, no se recomienda la administración.

Forma de administración

Sólo para administración por vía intravenosa.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Vinorelbina puede administrarse en bolo lento (6-10 minutos) tras la dilución en 20-50 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa de 50 mg/ml (5%), o mediante perfusión corta (20-30 minutos) tras la dilución en 125 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa de 50 mg/ml (5%). La administración siempre debe ir seguida de al menos 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) para irrigar la vena.

4.3. Contraindicaciones

- El uso por vía intratecal está contraindicado.
- Hipersensibilidad al principio activo o a otros alcaloides de la vinca o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Recuento de granulocitos neutrófilos <1.500/mm³ o infección grave, actual o reciente (en el plazo de 2 semanas).

- Recuento de plaquetas inferior a 100.000 mm^3 .
- Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con vinorelbina (ver sección 4.6).
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz (ver secciones 4.4 y 4.6).
- En combinación con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para uso por vía intravenosa exclusivamente. Vinorelbina debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia.

Durante el tratamiento debe realizarse una monitorización hematológica estrecha (determinación de los niveles de hemoglobina y del número de leucocitos, neutrófilos y plaquetas antes de cada nueva perfusión), ya que el principal riesgo durante el tratamiento con vinorelbina es la depresión del sistema hematopoyético.

La principal reacción adversa que limita la dosis es la neutropenia, que no es acumulativa y presenta un nadir entre el día 7 y 14 después de la administración, siendo rápidamente reversible en el plazo de 5-7 días. Si el recuento de granulocitos neutrófilos es inferior a $1.500/\text{mm}^3$ y/o el recuento plaquetario es inferior a $100.000/\text{mm}^3$, debe retrasarse el tratamiento hasta la recuperación.

Cabe esperar un aumento de la mielotoxicidad si vinorelbina se administra al mismo tiempo que la radiación en la pelvis, la columna vertebral o los huesos largos. Lo mismo aplica a un tratamiento de radiación previo (<3 semanas) de las regiones mencionadas.

Si el paciente presenta signos o síntomas que indiquen una infección, debe realizarse un estudio inmediato.

Se ha notificado enfermedad pulmonar intersticial con mayor frecuencia en población japonesa. En esta población específica se debe realizar un control especial.

Se aconseja precaución especial en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica (ver sección 4.8).

La farmacocinética de vinorelbina no se modifica en pacientes que presentan insuficiencia hepática moderada o grave. Para el ajuste de dosis en este grupo específico de pacientes, ver sección 4.2.

No se ha caracterizado la relevancia clínica de la afectación de la capacidad del hígado para eliminar este medicamento. Por lo tanto, no puede proporcionarse una dosis recomendada exacta. Sin embargo, en el estudio farmacocinético, la dosis máxima administrada a pacientes con insuficiencia hepática grave fue de 20 mg/m^2 (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda precaución y se requiere una monitorización cuidadosa de los parámetros hematológicos. También puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 4.2).

Vinorelbina no debe administrarse concomitantemente con radioterapia si el área de tratamiento incluye el hígado.

Vinorelbina no debe entrar en contacto con los ojos; existe el riesgo de irritación grave, e incluso de ulceración corneal, si el medicamento se pulveriza bajo presión. Si esto ocurriera, aclarar inmediatamente los ojos con una solución salina normal y contactar con un oftalmólogo.

Se deben realizar exámenes neurológicos (posiblemente también controles EMG) en el caso de tratamiento en curso con vinorelbina o en pacientes con mayor riesgo.

Después de la normalización de la actividad intestinal tras la aparición de un íleo paralítico, se puede continuar el tratamiento.

Se recomienda terapia antiemética debido a la aparición muy frecuente de náuseas y vómitos.

Este medicamento está específicamente contraindicado con la vacuna de la fiebre amarilla y no se recomienda su uso concomitante con otras vacunas vivas atenuadas.

Los inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 pueden afectar a la concentración de vinorelbina, por lo que debe tenerse precaución en su uso (ver sección 4.5, interacciones específicas a vinorelbina) y no se recomienda su combinación con fenitoína, fosfenitoína (como todos los citotóxicos) ni con itraconazol, ketoconazol o posaconazol (como todos los alcaloides de la vinca).

Para información sobre embarazo, lactancia y fertilidad, consultar la sección 4.6.

Se ha notificado toxicidad pulmonar, incluyendo broncoespasmo agudo grave, neumonitis intersticial, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con el uso intravenoso de vinorelbina. El tiempo medio de aparición del SDRA después de la administración de vinorelbina fue de una semana (intervalo de 3 a 8 días).

La perfusión se debe interrumpir inmediatamente en pacientes que desarrollen disnea inexplicable o que presenten alguna evidencia de toxicidad pulmonar.

Para evitar el riesgo de broncoespasmo - especialmente en el tratamiento de combinación con mitomicina C- puede considerarse realizar una profilaxis adecuada. Se debe informar a los pacientes ambulatorios que, en caso de disnea, deben informar a un médico.

Debido al bajo nivel de excreción renal, no hay justificación farmacocinética para reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones comunes a todos los citotóxicos

Es frecuente el uso de anticoagulantes debido al aumento del riesgo trombótico en las enfermedades tumorales. Si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, se requiere aumentar la frecuencia de monitorización del INR (Índice Internacional Normalizado) debido a la gran variabilidad entre los individuos en cuanto a la capacidad de coagulación durante las enfermedades, y a la eventualidad de la interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica.

Uso concomitante contraindicado

Vacuna de la fiebre amarilla:

Riesgo de enfermedad sistémica vacunal mortal (ver sección 4.3).

Uso concomitante no recomendado

Vacunas vivas atenuadas (para la vacuna de la fiebre amarilla, ver uso concomitante contraindicado):

Riesgo de enfermedad sistémica vacunal, posiblemente mortal. El riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos debido a la enfermedad subyacente. Cuando exista, se recomienda utilizar una vacuna inactivada (poliomielitis) (ver sección 4.4).

Fenitoína:

Riesgo de exacerbación de convulsiones como consecuencia de la disminución de la absorción gastrointestinal de fenitoína causada por el medicamento citotóxico o de reducción de la eficacia de vinorelbina debido al aumento del metabolismo hepático producido por fenitoína.

Combinación sujeta a uso con precaución

Antagonistas de la vitamina K:

Aumento del riesgo trombótico y hemorrágico durante las enfermedades tumorales. Además, posible interacción entre los AVK y la quimioterapia. Es necesaria una monitorización más frecuente del INR.

Macrólidos (claritromicina, eritromicina, telitromicina):

Riesgo de aumento de la toxicidad del antimitótico por reducción de su metabolismo hepático por claritromicina, eritromicina o telitromicina. Es necesario un estrecho seguimiento clínico y biológico. Se debe usar otro antibiótico, si fuese necesario.

Cobicistat:

Aumento de la neurotoxicidad del antimitótico por reducción de su metabolismo hepático por cobicistat. Es necesario un estrecho seguimiento clínico y posible adaptación de la posología del antimitótico.

Uso concomitante a tener en consideración

Inmunosupresores (ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus):

Inmunodepresión excesiva con riesgo de síndrome linfoproliferativo.

Interacciones específicas a los alcaloides de la vinca

Uso concomitante contraindicado

Itraconazol, posaconazol, ketoconazol:

Aumento de la neurotoxicidad de los alcaloides de la vinca debido a la disminución de su metabolismo hepático por itraconazol, posaconazol y ketoconazol.

Combinación sujeta a uso con precaución

Inhibidores de la proteasa:

Aumento de la toxicidad del antimitótico por reducción de su metabolismo hepático por el inhibidor de la proteasa. Estrecho seguimiento clínico y posible adaptación de la posología del antimitótico.

Uso concomitante a tener en consideración

Mitomicina C:

Aumento del riesgo de toxicidad pulmonar, broncoespasmo y disnea, en casos raros se ha observado neumonitis intersticial.

Como los alcaloides de la vinca son sustratos conocidos de la glucoproteína-P, y en ausencia de un estudio específico, debe tenerse precaución cuando se combine vinorelbina con moduladores potentes de este transportador de membrana.

Interacciones específicas a vinorelbina

La combinación de vinorelbina y de otros medicamentos con toxicidad conocida en la médula ósea es probable que incrementen las reacciones adversas mielosupresoras.

CYP3A4 es la principal enzima implicada en el metabolismo de vinorelbina, y la combinación con un medicamento que induzca (como fenitoína, fenobarbital, rifampicina, carbamazepina, *Hypericum perforatum*) o inhiba (como itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa para VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona) esta isoenzima, puede afectar a la concentración de vinorelbina (ver sección 4.4).

La combinación de vinorelbina-cisplatino (combinación muy frecuente) no demuestra interacción con respecto a los parámetros farmacológicos de vinorelbina. Sin embargo, se ha notificado una incidencia mayor de granulocitopenia en pacientes que reciben el tratamiento combinado de vinorelbina y cisplatino que en aquellos que reciben sólo vinorelbina.

En un estudio clínico de fase I se ha sugerido un aumento de la incidencia de neutropenia de grado 3/4 al asociar vinorelbina administrada por vía intravenosa y lapatinib. En este estudio, la dosis recomendada de la forma intravenosa de vinorelbina administrada los días 1 y 8 cada 3 semanas, era 22,5 mg/m² cuando se combinaba con 1.000 mg de lapatinib al día. Este tipo de combinación debe administrarse con precaución.

Hay indicios de que vinorelbina puede potenciar la toxicidad sobre las mucosas inducida por 5-fluorouracilo, en particular cuando 5-fluorouracilo se usa en dosis altas y en perfusión continua en combinación con ácido folínico.

La combinación de dosis altas de vinorelbina con mitomicina C parece producir, en casos individuales, signos de aumento de la toxicidad pulmonar (broncoespasmo, disnea), cuyo origen alérgico se discute. Dado que mitomicina C también aumenta en ocasiones la potencial toxicidad pulmonar de otros alcaloides de la vinca, se requiere especial precaución cuando vinorelbina y mitomicina C se usan concomitantemente en pacientes con predisposición alérgica (asma bronquial, alergias conocidas).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de vinorelbina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado embriotoxicidad y teratogenicidad (ver sección 5.3). Sobre la base de los resultados de los estudios en animales y a la acción farmacológica del medicamento, existe riesgo potencial de anormalidades embrionarias y fetales.

Por tanto, la vinorelbina no se debe utilizar durante el embarazo, a menos que el beneficio individual esperado supere claramente los riesgos potenciales. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, se debe informar a la paciente de los riesgos para el feto y debe ser estrechamente vigilado. Se debe considerar la posibilidad de un asesoramiento genético.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 3 meses después del mismo.

Dado que vinorelbina es genotóxica, se recomienda asesoramiento genético incluso si la paciente desea tener hijos después del tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si vinorelbina se excreta en leche materna en humanos. No se ha estudiado la excreción de vinorelbina en leche en animales. No puede excluirse el riesgo para el lactante, por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia antes de comenzar el tratamiento con vinorelbina (ver sección 4.3).

Fertilidad

Se aconseja a los hombres en tratamiento con vinorelbina que no conciban hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses (mínimo 3 meses) después de interrumpir el mismo. Antes del tratamiento, debe solicitarse asesoramiento sobre la conservación del esperma debido a la posibilidad de infertilidad irreversible producida por el tratamiento con vinorelbina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En base a su perfil farmacodinámico, vinorelbina no afecta a la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, es necesario tener precaución en pacientes tratados con vinorelbina teniendo en cuenta algunos efectos adversos del fármaco.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que han sido notificadas con mayor frecuencia que en casos aislados se enumeran a continuación, clasificadas por órganos del sistema y frecuencias. Las frecuencias se definen según se indica a continuación: muy frecuentes ($>1/10$); frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$); raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$). Se han añadido reacciones adversas adicionales de la experiencia postcomercialización con la frecuencia *No conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), de acuerdo con la clasificación MedDRA.

Las reacciones adversas medicamentosas notificadas más frecuentemente son depresión de médula ósea, con neutropenia, anemia, trastornos neurológicos, toxicidad gastrointestinal con náuseas, vómitos, estomatitis y estreñimiento, aumentos transitorios de las pruebas de función hepática, alopecia y flebitis local.

Información detallada de las reacciones adversas: las reacciones se describen utilizando la clasificación de la OMS (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).

Infecciones e infestaciones

<i>Frecuentes:</i>	infección bacteriana, vírica o fúngica de diferente localización (respiratoria, urinaria, tracto GI) de leve a moderada y generalmente reversible con el tratamiento adecuado.
<i>Poco frecuentes:</i>	sepsis grave junto a otros fallos viscerales. septicemia.
<i>Muy raras:</i>	septicemia complicada y algunas veces mortal.
<i>No conocida:</i>	sepsis neutropénica con posible desenlace mortal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: depresión de la médula ósea, que produce principalmente neutropenia G3: 24,3%; G4: 27,8%), reversible en 5-7 días y no acumulable en el tiempo.
anemia (G3-4; 7,4%).

Frecuentes: puede aparecer trombocitopenia (G3-4: 2,5%), pero en raras ocasiones es grave.

No conocida: neutropenia febril, pancitopenia, leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: angioedema.

No conocida: reacciones alérgicas sistémicas, como anafilaxia, shock anafiláctico o reacciones de tipo anafilactoide.

Trastornos endocrinos

No conocida: secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: hiponatremia grave.

No conocida: anorexia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: trastornos neurológicos (G3-4: 2,7%), incluyendo pérdida de reflejos tendinosos profundos.
debilidad de las extremidades inferiores notificado tras una quimioterapia prolongada.

Poco frecuentes: las parestesias graves con síntomas sensoriales y motores son infrecuentes.

No conocida: cefalea, mareo, ataxia, síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Trastornos cardíacos

Raras: cardiopatía isquémica (angina de pecho y/o cambios transitorios en el electrocardiograma, infarto de miocardio, a veces mortal).

Muy raras: taquicardia, palpitaciones y trastornos del ritmo del corazón.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipotensión.
hipertensión.
rubor y frío periférico.

Raras: hipotensión grave; colapso.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: como ocurre con otros alcaloides de la vinca, con el tratamiento con vinorelbina puede aparecer disnea y broncoespasmo.

Raras: se ha notificado neumopatía intersticial, a veces mortal.

No conocida: tos G1-2, síndrome de dificultad respiratoria aguda, a veces mortal, insuficiencia respiratoria que provoca la muerte por radioterapia previa, embolia pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: estomatitis (G1-4: 15% con vinorelbina como agente único). náuseas y vómitos (G1-2: 30,4% y G3-4: 2,2%). El tratamiento con antieméticos puede reducir su aparición. el estreñimiento es el síntoma principal (G3-4: 2,7%), que raramente progresa a íleo paralítico con vinorelbina como agente único y (G3-4: 4,1%) con la combinación de vinorelbina con otros agentes quimioterápicos. esofagitis.

Frecuentes: puede aparecer, diarrea, generalmente leve o moderada.

Raras: íleo paralítico, el tratamiento puede reanudarse tras la recuperación de la motilidad intestinal normal. pancreatitis.

No conocida: sangrado gastrointestinal, dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: se han notificado aumentos transitorios de las pruebas de función hepática (G1-2) sin síntomas clínicos (ASAT en el 27,6% y ALAT en el 29,3%).

No conocida: disfunción hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: puede producirse alopecia, normalmente leve (G3-4: 4,1% con vinorelbina como único agente quimioterápico).

Raras: con vinorelbina, se han notificado reacciones cutáneas generalizadas (como, erupción, prurito, urticaria).

No conocida: eritrodisestesia palmo-plantar, hiperpigmentación de la piel (hiperpigmentación supravascular en serpentina).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia. artralgia, incluyendo dolor de mandíbula.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: aumento de creatinina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección, que incluyen eritema, quemazón, decoloración de la vena y flebitis local (G3: 3,6%; G4: 0,1% con vinorelbina como agente quimioterápico único).

Frecuentes: astenia.
fatiga.
fiebre.
los pacientes en tratamiento con vinorelbina han experimentado dolor en diferentes localizaciones, incluyendo dolor de pecho y dolor en el lugar del tumor.

Raras: se ha observado necrosis local. Estos efectos pueden reducirse con la correcta colocación de la cánula intravenosa o del catéter y la irrigación abundante de la vena.

No conocida: escalofríos G1-2.

Exploraciones complementarias

No conocida: pérdida de peso.

Al igual que otros alcaloides de la vinca, vinorelbina tiene una moderada potencia vesicante.

Para la forma oral de vinorelbina, se notificaron las siguientes reacciones adversas adicionales: alteraciones neuromotoras, alteración del gusto, discapacidad visual, insomnio, disfagia, aumento de peso, disuria y otros síntomas genitourinarios.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Síntomas

La sobredosis puede producir depresión grave de la médula ósea con fiebre e infección, y también se ha notificado íleo paralítico. Se recomienda tratamiento sintomático con transfusión de sangre y antibióticos de amplio espectro, y el íleo paralítico con terapia de descompresión mediante sonda. No se conoce antídoto específico.

Procedimiento de urgencias

Como no existe un antídoto específico para la sobredosis con vinorelbina administrada por vía intravenosa, en caso de sobredosis es necesario aplicar de medidas sintomáticas, p. ej.:

- control continuo de los signos vitales y monitorización cuidadosa del paciente.
- control diario del recuento sanguíneo para observar la necesidad de realizar transfusiones sanguíneas, de los factores de crecimiento y para detectar la necesidad de cuidados intensivos y minimizar el riesgo de infecciones.
- medidas de prevención o tratamiento del íleo paralítico.
- control del sistema circulatorio y de la función hepática.

- puede ser necesario el tratamiento con antibióticos de amplio espectro en caso de complicaciones debidas a infecciones.

Antídoto

No se conoce un antídoto para la sobredosis con vinorelbina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Alcaloides de la Vinca y análogos, código ATC: L01CA04 (L - Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores)

Vinorelbina bis[(R,R)-tartrato] o vinorelbina es un medicamento citostático del grupo de los alcaloides de la Vinca, pero a diferencia de los otros alcaloides de la vinca, la fracción catarantina de vinorelbina ha sido estructuralmente modificada. A nivel molecular, actúa sobre el equilibrio dinámico de la tubulina en el sistema microtubular de la célula.

Vinorelbina inhibe la polimerización de la tubulina y se une preferentemente a los microtúbulos mitóticos, afectando sólo a los microtúbulos axonales a concentraciones altas. La inducción de la espiralización de la tubulina es inferior a la producida por vincristina. Vinorelbina bloquea la mitosis en G2-M, causando la muerte celular en la interfase o en la siguiente mitosis.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de vinorelbina en pacientes pediátricos. Los datos clínicos de dos estudios de fase II de brazo único en los que se utilizó vinorelbina en 33 y 46 pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes, incluyendo rhabdomyosarcoma, otros sarcomas de tejidos blandos, sarcoma de Ewing, liposarcoma, sarcoma sinovial, fibrosarcoma, cáncer en el sistema nervioso central, osteosarcoma, neuroblastoma, a dosis de 30 a 33,75 mg/m² los D1 y D8 cada 3 semanas o una vez a la semana durante 6 semanas, cada 8 semanas, no mostró una actividad clínica significativa. El perfil de toxicidad fue similar al notificado para pacientes adultos (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de vinorelbina se evaluaron en sangre.

Tras la administración intravenosa, el perfil concentración en sangre-tiempo se caracteriza por una curva de eliminación triexponencial. La semivida terminal promedio fue de 40 horas. El aclaramiento en sangre es elevado, cercano al flujo sanguíneo hepático, con un promedio de 0,72 l/h/kg (intervalo: 0,32-1,26 l/h/kg), mientras que el volumen de distribución en el estado estacionario fue amplio, con un promedio de 21,2 l/kg, mostrando signos de una amplia distribución en tejidos. Existe una débil unión a proteínas plasmáticas (13,5%), pero se une fuertemente a células sanguíneas, especialmente a las plaquetas (78%). Las propiedades farmacocinéticas para la vinorelbina administrada vía intravenosa han demostrado ser lineales hasta dosis de 45 mg/m². En los pulmones se produce una captación significativa de vinorelbina, evaluada mediante biopsias quirúrgicas pulmonares, con una concentración hasta 300 veces superior en comparación con el suero. No se ha detectado vinorelbina en el sistema nervioso central.

Todos los metabolitos de la vinorelbina se forman a través de la isoforma CYP3A4 del citocromo P450, excepto 4-O-desacetilvinorelbina, formado por carboxilesterasas. 4-O-desacetilvinorelbina es el único metabolito activo y el mayoritario en sangre. No se observaron sulfuroconjugados ni glucuronos conjugados.

La excreción renal es baja (<20% de la dosis) y consta mayoritariamente del compuesto original. La vía de eliminación más importante es la excreción biliar, tanto para los metabolitos como para vinorelbina inalterada.

No se han evaluado los efectos de la insuficiencia renal en relación con la eliminación de vinorelbina, pero no se necesita una reducción de la dosis debido a la baja excreción renal.

Un primer estudio ha descrito los efectos de la disfunción hepática sobre la farmacocinética de vinorelbina. En pacientes con metástasis hepática sólo se produjeron cambios en el aclaramiento medio de vinorelbina cuando estaba afectado más del 75% del hígado. Se llevó a cabo un estudio farmacocinético de ajuste de dosis de fase I en pacientes con cáncer e insuficiencia hepática. En 6 pacientes oncológicos con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina $\leq 2 \times \text{LSN}$ y aminotransferasas $\leq 5 \times \text{LSN}$) tratados con hasta 25 mg/m², y 8 pacientes oncológicos con insuficiencia hepática grave (bilirrubina $> 2 \times \text{LSN}$ y/o aminotransferasas $> 5 \times \text{LSN}$) tratados con hasta 20 mg/m², el aclaramiento total medio en ambos grupos fue similar al de los pacientes con función hepática normal. Por lo tanto, la farmacocinética de vinorelbina no se modifica en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Sin embargo, como medida de precaución, se recomienda la administración de una dosis reducida de 20 mg/m² y que se controlen rigurosamente los parámetros hematológicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

Pacientes de edad avanzada

Un estudio con vinorelbina en pacientes de edad avanzada (≥ 70 años) con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) demostró que la farmacocinética de vinorelbina no está influenciada por la edad. A pesar de ello, teniendo en cuenta la fragilidad de los pacientes de edad avanzada, se debe tener precaución cuando se incrementa la dosis de vinorelbina (ver sección 4.2).

Se ha demostrado una estrecha relación entre la exposición sanguínea y la reducción de los niveles de leucocitos o de leucocitos polinucleares.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda y crónica

Los signos de sobredosis en animales de experimentación fueron pérdida de pelo, anomalías del comportamiento (agotamiento, somnolencia), daño pulmonar, pérdida de peso e hipoplasia más o menos grave de la médula ósea.

En estudios de toxicidad aguda y crónica, se observó mielotoxicidad dependiente de la dosis en varias especies animales y se extendió a todas las células de la médula ósea.

En ocasiones también se ha producido atrofia de los folículos linfáticos y esplénicos. En experimentos con animales, dosis altas produjeron un aumento de las enzimas hepáticas como signo de hepatotoxicidad.

No se observaron efectos hemodinámicos en perros que recibieron la dosis más alta tolerable. Al igual que con otros alcaloides de la vinca, los estudios de ECG en perros mostraron sólo alteraciones leves e insignificantes en la repolarización con vinorelbina. En un estudio con primates, la administración repetida de vinorelbina durante 39 semanas no mostró efectos sobre el sistema cardiovascular.

Ha habido informes aislados en la bibliografía de eventos cardiovasculares como angina de pecho e infarto de miocardio durante el tratamiento con alcaloides de la vinca.

Potencial mutagénico y carcinogénico

Vinorelbina induce daño cromosómico, pero no muestra ningún potencial mutagénico en el test de Ames.

En experimentos con animales, vinorelbina induce aneuploidía y poliploidía. Se puede asumir que vinorelbina también puede producir efectos mutagénicos en humanos (aneuploidía y poliploidía).

Los resultados de los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas fueron negativos, pero sólo se ensayaron a dosis bajas.

Estudios de toxicidad sobre la reproducción

En estudios de reproducción en animales, se han observado efectos incluso a dosis inferiores a las terapéuticas. Se ha observado tanto embriotoxicidad como fetotoxicidad, por ejemplo, retraso en el crecimiento intrauterino y en la osificación. A dosis tóxicas para la madre se ha observado teratogenicidad (fusión de las vértebras, ausencia de costillas). Además, se redujeron la espermatogénesis y la secreción prostática y de las vesículas seminales, pero no disminuyó la fertilidad en ratas.

Farmacología de seguridad

Los estudios de farmacología de seguridad en perros y monos no revelaron ningún efecto adverso sobre el sistema cardiovascular.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Vinorelbina Aurovitas no debe diluirse en soluciones alcalinas (riesgo de precipitación).

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

Envase para la comercialización

36 meses.

Periodo de validez tras la apertura del envase

El contenido del vial debe utilizarse inmediatamente tras la primera apertura del vial.

Periodo de validez tras la dilución

La estabilidad físico-química y microbiológica del medicamento tras la dilución con las soluciones para perfusión recomendadas (ver sección 6.6) es de 24 horas a 2-8°C y a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico el medicamento debe utilizarse inmediatamente.

Si no se usa inmediatamente las condiciones y tiempos de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario y no deberían ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Envase para la comercialización

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de 1 ml: vial de vidrio transparente (tipo I) con tapón de goma de bromobutilo y tapa metálica con un disco de polipropileno. El vial se acondicionará con o sin recubrimiento protector de plástico.

Vial de 5 ml: vial de vidrio transparente (tipo I) con tapón de goma de bromobutilo y tapa metálica con un disco de polipropileno. El vial se acondicionará con o sin recubrimiento protector de plástico.

Tamaños de envase:

1 vial de 1 ml

10 viales de 1 ml

1 vial de 5 ml

10 viales de 5 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La preparación y administración de las soluciones inyectables de los medicamentos citotóxicos debe llevarse a cabo por personal especializado, formado, con conocimientos de los medicamentos utilizados, y en condiciones que garanticen la protección del medioambiente y, en particular, la protección del personal que maneja los medicamentos. Se requiere un área de preparación reservada para ello. En esta área se prohíbe fumar, comer o beber.

El personal debe disponer de un equipo adecuado, batas de manga larga, mascarillas de protección, gorros, gafas protectoras, guantes estériles de un solo uso, cubiertas protectoras para el área de trabajo y bolsas de basura.

Las jeringas y los equipos para perfusión deben ensamblarse con cuidado para evitar derrames (se recomienda el uso del cierre Luer-lock).

Instrucciones para la extracción del volumen adecuado del vial

Para garantizar la extracción de todo el medicamento de un vial, se recomienda una aguja de calibre 21 o de menor diámetro, que ayuda a una transferencia eficaz de la solución.

Deben limpiarse los derrames y las fugas.

Debe tenerse precaución para evitar la exposición de las mujeres embarazadas, que formen parte del personal, al medicamento.

Debe evitarse estrictamente cualquier contacto con los ojos. Si ocurriese, lavar inmediatamente el ojo con una solución salina normal. En caso de irritación, contactar con un oftalmólogo. En caso de contacto con la piel, debe lavarse el área afectada con una cantidad abundante de agua.

Al terminar, debe limpiarse minuciosamente cualquier superficie expuesta, y deben lavarse las manos y la cara.

No existe incompatibilidad entre Vinorelbina Aurovitas y viales de vidrio, bolsas de PVC, viales de polietileno o jeringas de polipropileno.

Vinorelbina Aurovitas puede administrarse en bolo lento (5-10 minutos) tras la dilución en 20-50 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa 50 mg/ml (5%) o mediante perfusión corta (20-30 minutos) tras la dilución en 125 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa 50 mg/ml (5%). La administración siempre debe ir seguida de al menos 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) para irrigar la vena.

Vinorelbina Aurovitas debe administrarse exclusivamente por vía intravenosa. Antes de proceder a la inyección es muy importante asegurarse de que la cánula esté colocada exactamente en la vena. Si Vinorelbina Aurovitas se infiltra en el tejido circundante durante la administración intravenosa, puede producirse una irritación importante. En este caso, debe interrumpirse la inyección e irrigar la vena con una solución salina, administrándose el resto de la dosis en otra vena. Si se produce extravasación, se podrían administrar glucocorticoides por vía intravenosa para reducir el riesgo de flebitis.

Los excrementos y los vómitos deben tratarse con cuidado.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana, FRN 1914
Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.227

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

Fecha de la primera autorización: noviembre de 2008

Fecha de la renovación de la autorización: marzo de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2025