

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vinorelbina Accord 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 (como vinorelbina tartrato)

Cada vial de 1 ml contiene un total de 10 mg de vinorelbina (como tartrato)

Cada vial de 5 ml contiene un total de 50 mg de vinorelbina (como tartrato)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión

Solución transparente, incolora o amarillo claro, libre de partículas visibles.

pH dentro del rango 3,0 a 4,0 aproximadamente y osmolalidad dentro del rango 30 a 40 mOsmol/Kg aproximadamente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Vinorelbina está indicada en adultos para el tratamiento de:

- En monoterapia, en pacientes con cáncer de mama metastásico (estadio 4), en las que la quimioterapia con antraciclinas y taxano ha fracasado o no es adecuada.
- Cáncer de pulmón no microcítico (estadio 3 o 4).

4.2. Posología y forma de administración

Vinorelbina debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia.

Posología

Cáncer de pulmón no microcítico

La dosis habitual en monoterapia es 25-30 mg/m² una vez a la semana. Generalmente, en poliquimioterapia se mantiene la dosis habitual (25-30 mg/m²) pero se reduce la frecuencia de administración, p. ej., día 1 y 5 cada 3 semanas, o día 1 y 8 cada 3 semanas, según el protocolo de tratamiento.

Cáncer de mama avanzado o metastásico

La dosis habitual es 25-30 mg/m² una vez a la semana.

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

La dosis total por administración es: 60 mg.

Ancianos:

Durante la experiencia clínica no se han detectado diferencias significativas entre los pacientes de edad avanzada respecto a la tasa de respuesta, aunque no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos de estos pacientes. La edad no modifica la farmacocinética de vinorelbina (ver la sección 5.2).

Ajuste de la dosis:

El metabolismo y el aclaramiento de vinorelbina son principalmente hepáticos: solo el 18,5 % se excreta inalterada en orina. No existe ningún estudio prospectivo que relacione el metabolismo alterado del principio activo con sus efectos farmacodinámicos para poder establecer directrices sobre la reducción de la dosis de vinorelbina en pacientes con alteraciones de la función renal o hepática.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

No hay ninguna base farmacocinética para la reducción de la dosis de vinorelbina en pacientes con disfunción renal.

Población pediátrica

No se ha demostrado la seguridad y la eficacia en la población pediátrica y adolescentes, por lo que no se recomienda su administración.

Forma de administración

Solo por vía intravenosa. Exclusivamente por inyección intravenosa mediante una vía de perfusión, después de una dilución adecuada.

La administración por vía intratecal está contraindicada.

Para consultar las instrucciones de dilución del producto antes de la administración y otro tipo de manipulación, ver sección 6.6.

Vinorelbina Accord se puede administrar en bolo lento (6-10 minutos) tras la dilución en 20-50 ml de solución salina isotónica o solución de glucosa 50 mg/ml (5 %), o en perfusión corta (20-30 minutos) tras la dilución en 125 ml de solución salina isotónica o solución de glucosa 50 mg/ml (5 %).

- La administración siempre debe ir seguida de la perfusión de al menos 250 ml de solución salina isotónica para irrigar la vena.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo u otros alcaloides de la vinca o a alguno de los excipientes incluidos en el apartado 6.1.
- Recuento de neutrófilos < 1500/mm³ o infección grave reciente o actual (en las dos últimas semanas)
- Recuento plaquetario inferior a 100 000/mm³
- Lactancia (ver sección 4.6)

- En combinación con la vacuna contra la fiebre amarilla (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Vinorelbina debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia.

Vinorelbina se administrará exclusivamente por vía intravenosa .

Debido a que la inhibición del sistema hematopoyético es el principal riesgo asociado a la administración de Vinorelbina Accord, debe realizarse una monitorización hematológica estrecha durante el tratamiento (determinación de los niveles de hemoglobina y recuento de leucocitos, neutrófilos y plaquetas el primer día de cada nueva administración).

La principal reacción adversa limitante de la dosis es neutropenia. Este efecto no es acumulativo, tiene su nadir entre los días 7 y 14 después de la administración y es rápidamente reversible en el plazo de 5 a 7 días. Si el recuento de neutrófilos es inferior a $1500/\text{mm}^3$ y/o el recuento plaquetario inferior a $100\,000/\text{mm}^3$, debe posponerse el tratamiento hasta que los valores recuperen la normalidad.

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

Precauciones especiales de empleo

Es necesario tener una precaución especial al recetar este medicamento a pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica (ver sección 4.8).

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

Puesto que se produce poco aclaramiento renal, no hay ninguna base farmacocinética para la reducción de la dosis de Vinorelbina Accord en pacientes con deterioro de la función renal. Ver sección 4.2.

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

Este medicamento está específicamente contraindicado en caso de administración de la vacuna contra la fiebre amarilla. No se recomienda el uso concomitante de vacunas con microorganismos vivos atenuados.

La administración de Vinorelbina Accord con inductores potentes de la CYP3A4 requiere precaución (ver sección 4.5; Interacciones específicas de vinorelbina). No se recomienda el uso concomitante de fenitoína (y el resto de agentes citotóxicos) e itraconazol (y el resto de alcaloides de la vinca).

Debe evitarse de manera estricta todo contacto con los ojos: existe el riesgo de irritación grave e incluso de ulceración corneal si el medicamento se pulveriza bajo presión. En caso de contacto con los ojos, aclararlos inmediatamente con una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) y contactar con un oftalmólogo.

A fin de reducir el riesgo de broncoespasmo, especialmente en el tratamiento concomitante con mitomicina C, se debe considerar la posibilidad de tomar las medidas de precaución pertinentes. Se debe informar a los pacientes tratados de forma ambulatoria de la necesidad de ponerse en contacto con un médico en caso de disnea.

En la población japonesa se ha comunicado una mayor frecuencia de aparición de enfermedad pulmonar intersticial. Por lo tanto, es necesario prestar una atención especial a esta población específica.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones frecuentes con agentes citotóxicos:

El tratamiento anticoagulante es frecuente debido al aumento del riesgo de trombosis en pacientes con tumores. La elevada variabilidad intraindividual de la coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica, requiere un aumento de la frecuencia de control del INR (Cociente Normalizado Internacional) si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

- Uso concomitante contraindicado:

Vacuna de la fiebre amarilla: riesgo de padecer enfermedad sistémica mortal (ver sección 4.3).

- Usos concomitantes no recomendados:

Vacuna con microorganismos vivos atenuados (contra la fiebre amarilla, ver uso concomitante contraindicado): riesgo de enfermedad sistémica posiblemente mortal. Este riesgo es más elevado en pacientes ya inmunodeprimidos por una enfermedad subyacente. Siempre que sea posible, se recomienda el uso de vacunas inactivadas (poliomielitis). Ver sección 4.4.

Fenitoína: riesgo de exacerbación de las convulsiones como resultado de la reducción de la absorción gastrointestinal de la fenitoína por parte del agente citotóxico o riesgo de aumento de la toxicidad por pérdida de la eficacia del agente citotóxico porque la fenitoína provoca un aumento del metabolismo hepático.

- Usos concomitantes a tener en cuenta:

Ciclosporina, tacrolimús: inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Interacciones específicas de los alcaloides de la vinca:

- Usos concomitantes no recomendados:

Itraconazol: aumento de la neurotoxicidad de los alcaloides de la vinca como resultado de una reducción de su metabolismo hepático.

- Usos concomitantes a tener en cuenta:

Mitomicina C: mayor riesgo de broncoespasmo y disnea. Se han descrito casos infrecuentes de enfermedad pulmonar intersticial.

Puesto que los alcaloides de la vinca son sustratos conocidos de la glucoproteína-P y que no hay estudios específicos sobre el tema, se requiere precaución al combinar la administración de Vinorelbina Accord con moduladores potentes de este transportador de membrana. El uso concomitante con inhibidores (p. ej., ritonavir, claritromicina, ciclosporina, verapamilo, quinidina) o inductores (p. ej., véase la lista de inductores de la CYP3A4) de esta proteína transportadora puede afectar a la concentración de vinorelbina.

Interacciones específicas de vinorelbina:

Puede ser que la combinación de Vinorelbina Accord con otros medicamentos que provocan mielotoxicidad incremente las reacciones adversas de los tratamientos mielosupresores.

Puesto que la CYP3A4 está especialmente implicada en el metabolismo de Vinorelbina Accord, la combinación con inhibidores potentes de esta isoenzima (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona) puede aumentar la concentración sérica de vinorelbina, y la combinación con inductores potentes de esta isoenzima (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hierba de San Juan) puede reducir la concentración sérica de vinorelbina.

La combinación de Vinorelbina Accord y cisplatino demuestra que no existe interacción mutua entre los parámetros farmacocinéticos durante varios ciclos de tratamiento. Sin embargo, la incidencia de granulocitopenia asociada a la administración de Vinorelbina Accord en combinación con cisplatino es mayor que la asociada al uso de Vinorelbina Accord en monoterapia.

Se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia de grado 3/4 al asociar la administración de vinorelbina intravenosa y lapatinib en un estudio clínico de fase I. En este estudio, la dosis recomendada de la forma intravenosa de vinorelbina en un ciclo de 3 semanas, el día 1 y el día 8, fue 22,5 mg/m² en combinación con 1000 mg de lapatinib al día. Es preciso administrar este tipo de combinación con cautela.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de vinorelbina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado embriotoxicidad y teratogenia (ver sección 5.3). Según los resultados de los estudios realizados en animales y la acción farmacológica del medicamento, se sospecha que vinorelbina causa malformaciones congénitas graves cuando se administra durante el embarazo.

Vinorelbina está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3). Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con vinorelbina.

En caso de indicación vital del tratamiento durante el embarazo, se debe realizar una consulta médica sobre el riesgo de efectos dañinos para el bebé.

Si el embarazo se produce durante el tratamiento, hay que considerar la posibilidad de ofrecer un asesoramiento genético.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y los tres meses posteriores a su finalización.

Lactancia

Se desconoce si el producto se excreta en la leche materna. La excreción de vinorelbina en la leche no se ha evaluado en estudios en animales. No se puede descartar un riesgo para el lactante, por lo tanto, la lactancia debe interrumpirse antes de iniciar el tratamiento con vinorelbina (ver sección 4.3).

Fertilidad

Vinorelbina puede tener efectos genotóxicos. Por tanto, se recomienda a los hombres tratados con vinorelbina que no tengan hijos durante el tratamiento ni en los 6 meses (mínimo 3 meses) posteriores al cese del mismo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores. Antes de iniciar el tratamiento se debe solicitar asesoramiento para conservar el esperma debido al riesgo de infertilidad irreversible a consecuencia del tratamiento con vinorelbina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, sin embargo, sobre la base del perfil farmacodinámico, vinorelbina no afecta la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se deben tomar precauciones con los pacientes tratados con vinorelbina y tener presentes algunas de las reacciones adversas del fármaco.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia que casos aislados se indican a continuación según la clasificación de órgano, aparato o sistema y la frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), desconocidas (los datos disponibles no permiten el cálculo), según la clasificación MedDRA sobre frecuencia y clasificadas por órgano, aparato o sistema.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son: mielodepresión con neutropenia, anemia, enfermedades neurológicas, toxicidad gastrointestinal con náuseas, vómitos, estomatitis y estreñimiento, incrementos transitorios en los resultados de las pruebas de la función hepática, alopecia y flebitis local.

Se incluyeron otras reacciones adversas después de realizar los estudios posteriores a la comercialización, según la clasificación del MedDRA y con frecuencia «desconocida».

Información detallada sobre reacciones adversas: las reacciones se describen según 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:

Frecuentes: infecciones bacterianas, víricas o fúngicas en diferentes localizaciones (vías respiratorias, vías urinarias, tubo gastrointestinal, etc.) de leves a moderadas y normalmente reversibles con el tratamiento apropiado.

Poco frecuente: sepsis grave acompañada por insuficiencia de otras vísceras. Septicemia.

Muy rara: septicemia complicada y a veces mortal.

Desconocida: sepsis neutropénica.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuente: mielodepresión que provoca principalmente neutropenia (G3: 24,3 %; G4: 27,8 %), reversible en un plazo de 5 a 7 días y no acumulativa en el tiempo; anemia (G3-4: 7,4 %)

Frecuente: trombocitopenia (G3-4: 2,5 %), raramente grave.

Desconocido: neutropenia febril.

Trastornos del sistema inmunitario:

Desconocido: reacciones alérgicas sistémicas como anafilaxia, choque anafiláctico o reacciones anafilactoides.

Trastornos endocrinos:

Desconocido: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raro: hiponatremia grave

Desconocido: anorexia

Trastornos digestivos:

Muy frecuentes: estomatitis (G 1-4: 15 % con Vinorelbina Accord en monoterapia); náuseas y vómitos (G 3-4: 2,2 %); el tratamiento antiemético puede reducir su aparición; el estreñimiento es el síntoma principal (G 3-4: 2,7 %), que raramente se transforma en íleo paralítico con Vinorelbina Accord en monoterapia y con Vinorelbina Accord junto con otros agentes quimioterápicos (G3-4: 4,1 %).

Frecuente: diarrea, habitualmente de leve a moderada.

Raro: íleo paralítico; el tratamiento puede reanudarse cuando se recupera el tránsito intestinal normal. Se ha notificado pancreatitis.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: alteraciones neurológicas (G3-4: 2,7 %) incluyendo pérdida de reflejos profundos tendinosos. Se ha comunicado debilidad en las extremidades inferiores después de quimioterapia prolongada.

Poco frecuente: parestesia grave con síntomas sensoriales y motores.

Estos efectos suelen ser reversibles.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Muy frecuente: alopecia, habitualmente leve (G3-4: 4,1 % con Vinorelbina Accord en monoterapia).

Raros: se han notificado reacciones cutáneas generalizadas tras la administración de Vinorelbina Accord.

Desconocido: eritema en manos y pies.

Trastornos cardíacos:

Raro: cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto de miocardio).

Muy raros: taquicardia, palpitaciones y ritmo cardíaco alterado.

Trastornos vasculares:

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

Raros: hipotensión grave, colapso.

Trastornos hepatobiliares:

Muy frecuentes: aumentos transitorios de las pruebas de la función hepática (G1-2), sin notificación de síntomas clínicos (AST 27,6 % y ALT 29,3 %).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: disnea y broncoespasmo pueden ocurrir asociados al tratamiento con Vinorelbina Accord, al igual que con otros alcaloides de la vinca.

Raros: se han notificado casos de neumopatía intersticial, en particular en pacientes tratados con Vinorelbina Accord en combinación con mitomicina.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: artralgia, incluyendo dolor en la mandíbula; mialgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección, incluyendo eritema, sensación de ardor, pigmentación venosa y flebitis local (G3-4: 3,7 % con Vinorelbina Accord en monoterapia).

Frecuentes: los pacientes en tratamiento con Vinorelbina Accord han padecido: astenia, fatiga, fiebre, dolor en diferentes localizaciones incluyendo dolor torácico y dolor en el lugar del tumor.

Raros: se ha notificado necrosis local. El posicionamiento correcto de la aguja o catéter intravenoso y la inyección del bolo seguido de irrigación de la vena puede limitar estos efectos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas es importante. 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Una sobredosis de Vinorelbina Accord puede provocar hipoplasia medular, en ocasiones acompañada de infección, fiebre e íleo paralítico.

Procedimientos de emergencia

Deben tomarse medidas de apoyo generales junto con una transfusión sanguínea y el tratamiento antibiótico de amplio espectro, según criterio médico.

Antídoto

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de Vinorelbina Accord.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos; alcaloides de plantas y otros productos naturales. Alcaloides de la vinca y análogos.

Código ATC: L01CA04

Vinorelbina es un principio activo antineoplásico de la familia de los alcaloides de la vinca, pero, a diferencia del resto de alcaloides de la vinca, la proporción catarantina de vinorelbina ha experimentado una modificación estructural. A nivel molecular, afecta 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, y afecta solo a los microtúbulos axonales a concentraciones altas. La espiralización de la tubulina se induce en menor grado que con la administración de vincristina. Vinorelbina bloquea la mitosis en la fase G2-M y causa la muerte celular en la interfase o en la siguiente mitosis.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de vinorelbina en la población pediátrica. Los datos clínicos extraídos de estudios de fase II sobre vinorelbina intravenosa 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 del sistema nervioso central, osteosarcoma y neuroblastoma, a dosis de 30 a 33,75 mg/m² el D1 y el D8 cada 3 semanas, o una vez a la semana durante 6 semanas cada 8 semanas, no mostraron actividad clínica significativa. El perfil de toxicidad fue similar al descrito en la población adulta (ver sección 4.2.)

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de vinorelbina se evaluaron en sangre.

Distribución

El volumen de distribución en estado de equilibrio es elevado, con un valor medio de 21,2 l.kg⁻¹ (intervalo: 7,5-39,7 l.kg⁻¹), que indica una extensa distribución tisular.

La unión a las proteínas plasmáticas es baja (13,5 %) pero se une fuertemente a las células sanguíneas. Con respecto a la cantidad total de vinorelbina unida a células de la sangre, el 78 % se encontró unido a plaquetas y el 4,8 %, a linfocitos.

La evaluación mediante biopsias quirúrgicas pulmonares mostró una retención significativa de vinorelbina en los pulmones, con una concentración hasta 300 veces superior a la plasmática. No se detectó vinorelbina en el sistema nervioso central.

Biotransformación

Todos los metabolitos de la vinorelbina se obtienen a través de la isoforma CYP3A4 del citocromo P450, excepto 4-O-desacetilvinorelbina, que se obtiene probablemente a partir de la acción de carboxilesterasas. El único metabolito activo y el mayoritario observado en sangre es la 4-O-desacetilvinorelbina.

No se observaron sulfuroconjugados ni glucuronoconjugados.

Eliminación

La semivida terminal media de vinorelbina es aproximadamente de 40 horas. El aclaramiento sanguíneo es alto, cercano al flujo sanguíneo hepático y, en promedio, de $0,72 \text{ l}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ (intervalo: $0,32\text{--}1,26 \text{ l}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). El aclaramiento renal es bajo ($< 20\%$ de la dosis intravenosa administrada) y se excretan principalmente los compuestos originales.

La vía de eliminación principal es la biliar, tanto para los metabolitos como para la vinorelbina intacta, que es el principal compuesto recuperado.

Grupos especiales de pacientes

Insuficiencia renal o hepática

No se han evaluado los efectos de la insuficiencia renal sobre la disponibilidad de vinorelbina.

No obstante, no es necesario reducir la dosis en caso de insuficiencia renal, ya que su aclaramiento renal es bajo.

Un primer estudio describió los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de vinorelbina. Este estudio se realizó en pacientes con metástasis hepáticas originadas por cáncer de mama y concluyó que solo se detectaban cambios en el aclaramiento medio de vinorelbina cuando la afectación hepática superaba el 75% .

Se llevó a cabo un estudio farmacocinético de ajuste de dosis de fase I en pacientes con cáncer e insuficiencia hepática: 6 pacientes con insuficiencia moderada (bilirrubina $< 2 \times$ LSN y transaminasas $< 5 \times$ LSN) tratados con un máximo de $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ y 8 pacientes con insuficiencia grave (bilirrubina $> 2 \times$ LSN y/o transaminasas $> 5 \times$ LSN) tratados con un máximo de $20 \text{ mg}/\text{m}^2$. El aclaramiento total medio en estos dos subgrupos de pacientes fue similar al de los pacientes con función hepática normal. Por 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 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 Accord 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, debe tenerse precaución cuando se incremente la dosis de vinorelbina (ver sección 4.2).

Relación farmacocinética/farmacodinamia

Se ha demostrado una fuerte relación entre la exposición sanguínea y la disminución de leucocitos o leucocitos polimorfonucleares.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La mielodepresión es la toxicidad limitante de la dosis en animales. En estudios en animales vinorelbina indujo aneuploidía y poliploidía.

Se puede suponer que vinorelbina puede tener también efectos genotóxicos en seres humanos (inducción de aneuploidía y poliploidía).

Los resultados de los estudios relativos al potencial carcinogénico en ratones y ratas fueron negativos, pero solo se han evaluado dosis bajas.

En estudios reproductivos en animales, se observaron efectos con dosis inferiores a las terapéuticas. Se observó toxicidad embrionofetal, como retraso del crecimiento intrauterino y de la osificación. Se observó teratogenicidad (fusión de las vértebras, aplasia de costillas) con dosis tóxicas para las madres. Además, hubo una disminución de la espermatogénesis y la secreción de la próstata y las vesículas seminales, pero no se redujo la fertilidad en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

- Vinorelbina Accord no se debe diluir en soluciones alcalinas (riesgo de precipitación).
- Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con los enumerados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Envase sin abrir: 2 años

Período de validez tras la dilución

Se ha demostrado su estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura y dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto deberá utilizarse inmediatamente después de su dilución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

No congelar.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C - 8 °C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vinorelbina Accord se comercializa en viales de vidrio transparente de tipo I con tapón de caucho de bromobutilo sellados con una cápsula de aluminio protegida por un disco de plástico sobrepuesto azul.

Vinorelbina Accord está disponible en:

1 vial de 1 ml

1 vial de 5 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Solo personal especializado debe llevar a cabo la preparación y administración de Vinorelbina Accord. Se deben tomar precauciones para evitar la exposición del personal durante el embarazo.

Se debe usar un equipo de protección adecuado, protección ocular, guantes de un solo uso, mascarillas de protección y batas de un solo uso. Se deben ensamblar las jeringas y los sets de perfusión con precaución, para evitar fugas (se recomienda el uso de conexiones de Luer). Las excreciones y vómitos deben manipularse con cuidado.

Deben limpiarse los derrames y las fugas. Debe evitarse estrictamente todo contacto con los ojos. En caso de contacto con los ojos, es imprescindible lavarlos inmediatamente con solución salina isotónica. Al terminar, debe limpiarse minuciosamente cualquier superficie expuesta y deben lavarse las manos y la cara. No existen incompatibilidades del uso de Vinorelbina Accord con viales de vidrio transparente, bolsas de PVC o de acetato de vinilo o sistemas de perfusión con tubos de PVC. Vinorelbina Accord se puede administrar en bolo lento (6-10 minutos) tras la dilución en 20-50 ml de solución salina isotónica o solución de glucosa 50 mg/ml (5 %), o en perfusión corta (20-30 minutos) tras la dilución en 125 ml de

solución salina isotónica o solución de glucosa 50 mg/ml (5 %). La administración siempre debe ir seguida de la perfusión de al menos 250 ml de solución salina isotónica para irrigar la vena.

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

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 para citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare SLU
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81968

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

Noviembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2016