

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vinorelbina Accord 20 mg cápsula blanda EFG

Vinorelbina Accord 30 mg cápsula blanda EFG

Vinorelbina Accord 80 mg cápsula blanda EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vinorelbina 20 mg: Cada cápsula blanda contiene tartrato de vinorelbina equivalente a 20 mg de vinorelbina.

Vinorelbina 30 mg: Cada cápsula blanda contiene tartrato de vinorelbina equivalente a 30 mg de vinorelbina

Vinorelbina 80 mg: Cada cápsula blanda contiene tartrato de vinorelbina equivalente a 80 mg de vinorelbina

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Vinorelbina 20 mg: Cada cápsula blanda contiene 8,03 mg de sorbitol (como sorbitol líquido parcialmente deshidratado) y 2,89 mg de etanol.

Vinorelbina 30 mg: Cada cápsula blanda contiene 13,65 mg de sorbitol (como sorbitol líquido parcialmente deshidratado) y 4,35 mg de etanol.

Vinorelbina 80 mg: Cada cápsula blanda contiene 24,09 mg de sorbitol (como sorbitol líquido parcialmente deshidratado) y 11,56 mg de etanol.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

#### Vinorelbina 20 mg

Cápsula de gelatina blanda marrón claro, opaca, de forma oval (9,3 mm x 6,7 mm), libre de defectos en la superficie, “JJ1” impreso en negro”, conteniendo un líquido transparente e incoloro.

#### Vinorelbina 30 mg

Cápsula de gelatina blanda rosa, opaca, de forma oblonga (15 mm x 6,2 mm), libre de defectos en la superficie, “JJ2” impreso en negro”, conteniendo un líquido transparente e incoloro.

#### Vinorelbina 80 mg

Cápsula de gelatina blanda amarillo claro, opaca, de forma oblonga (20,5 mm x 8 mm), libre de defectos en la superficie, “JJ3” impreso en negro”, conteniendo un líquido transparente e incoloro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Vinorelbina está indicada en pacientes adultos para el tratamiento de:

- Cáncer de pulmón no microcítico avanzado como monoterapia o en combinación con otra quimioterapia.
- Como tratamiento adyuvante en cáncer de pulmón no microcítico en combinación con quimioterapia basada en platino
  - Cáncer de mama avanzado como monoterapia o en combinación con otros agentes

## 4.2. Posología y forma de administración

El uso de las cápsulas blandas será considerado en los casos en que no sea posible la administración intravenosa de vinorelbina (ver sección 4.4)

### Posología

Pacientes adultos

En monoterapia la posología recomendada es:

*Primeras tres administraciones:*

60 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administradas una vez por semana.

*Siguientes administraciones*

Después de la tercera administración, se recomienda incrementar la dosis de vinorelbina a 80 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana, excepto en aquellos pacientes cuyo recuento de neutrófilos haya descendido una vez por debajo de 500/mm<sup>3</sup> o se sitúe más de una vez entre 500 y 1.000/mm<sup>3</sup> durante las tres primeras administraciones de 60 mg/m<sup>2</sup>.

<b>Recuento de neutrófilos durante las 3 primeras administraciones de 60 mg/m<sup>2</sup>/semana</b>	Neutrófilos > 1.000	Neutrófilos ≥ 500 y < 1.000 (1 episodio)	Neutrófilos ≥ 500 y < 1.000 (2 episodios)	Neutrófilos < 500
<b>Dosis recomendada a partir de la 4ª administración</b>	80	80	60	60

*Modificación de la dosis*

Para cualquier administración en que se ha previsto administrar 80 mg/m<sup>2</sup>, si el recuento de neutrófilos desciende por debajo de 500/mm<sup>3</sup> o se sitúa más de una vez entre 500 y 1.000/mm<sup>3</sup>, la administración debería retrasarse hasta la recuperación y la dosis reducirse de 80 a 60 mg/m<sup>2</sup> por semana durante las siguientes 3 administraciones.

<b>Recuento de neutrófilos después de la 4ª administración de 80 mg/m<sup>2</sup>/semana</b>	Neutrófilos > 1.000	Neutrófilos ≥ 500 y < 1.000 (1 episodio)	Neutrófilos ≥ 500 y < 1.000 (2 episodios)	Neutrófilos < 500
<b>Dosis recomendada a partir de la siguiente administración</b>	80		60	

Es posible incrementar nuevamente la dosis de 60 a 80 mg/m<sup>2</sup> por semana, si el recuento de neutrófilos no ha descendido por debajo de 500/mm<sup>3</sup>, o no se ha situado más de una vez entre 500 y 1.000/mm<sup>3</sup> durante las 3 administraciones en dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>, según se ha especificado previamente respecto de las primeras 3 administraciones.

*Para regímenes de combinación, la dosis y la frecuencia se adaptarán al protocolo de tratamiento:*

En base a estudios clínicos, se ha demostrado que la dosis oral de 80 mg/m<sup>2</sup> se corresponde a 30 mg/m<sup>2</sup> de la forma intravenosa y 60 mg/m<sup>2</sup> a 25 mg/m<sup>2</sup>.

Ésta ha sido la base para los regímenes de combinación que alternan la forma intravenosa y oral para mejorar la comodidad del paciente.

Están disponibles cápsulas de diferentes dosis (20, 30, 80 mg) para elegir la combinación adecuada para la dosificación correcta.

La siguiente tabla indica la dosis requerida para los rangos indicados de área de superficie corporal (BSA).

	60 mg/m <sup>2</sup>	80 mg/m <sup>2</sup>
BSA (m <sup>2</sup> )	Dose (mg)	Dose (mg)
0.95 to 1.04	60	80
1.05 to 1.14	70	90
1.15 to 1.24	70	100
1.25 to 1.34	80	100
1.35 to 1.44	80	110
1.45 to 1.54	90	120
1.55 to 1.64	100	130
1.65 to 1.74	100	140
1.75 to 1.84	110	140
1.85 to 1.94	110	150
≥ 1.95	120	160

Incluso para pacientes con Superficie Corporal  $\geq 2$  m<sup>2</sup> la dosis total nunca debería exceder de 120 mg por semana a la dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> y 160 mg por semana a 80 mg/m<sup>2</sup>.

#### *Administración*

Vinorelbina Accord debe administrarse exclusivamente por vía oral.

Vinorelbina Accord debe tragarse entero con agua, sin másticar, chupar o disolver la cápsula puesto que el líquido de dentro es irritante y podría ser dañino si entra en contacto con la piel, ojos o membranas mucosas.

Se recomienda administrar la cápsula con algo de comida.

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños, por lo que no se recomienda su uso (ver sección 5.1).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Vinorelbina puede administrarse a la dosis estándar de 60 mg/m<sup>2</sup>/semana en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina < 1,5 x LSN, y ALT y/o AST entre 1,5 y 2,5 x LSN).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina entre 1,5 y 3 x LSN, independientemente de los niveles de ALT y/o AST), vinorelbina debe administrarse a una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>/semana.

**No se recomienda la administración de vinorelbina en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que no hay datos suficientes en esta población para determinar la farmacocinética, eficacia y seguridad** (ver secciones 4.4, 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Puesto que la excreción renal es minoritaria, no hay justificación farmacocinética para reducir la dosis de vinorelbina en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.4, 5.2).

Deben seguirse instrucciones específicas para la administración de este medicamento (ver sección 6.6).

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a vinorelbina u otros alcaloides de la vinca o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad que afecte de manera significativa la absorción.
- Antecedentes de resección quirúrgica significativa del estómago o del intestino delgado.
- Recuento de neutrófilos < 1.500/mm<sup>3</sup> o infección grave actual o reciente (en el periodo de 2 semanas).
- Recuento de plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>
- Lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes que requieren oxigenoterapia crónica.
- En combinación con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5)

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Advertencias especiales

Vinorelbina debe ser prescrito por un médico con experiencia en el uso de quimioterapia y con instalaciones para monitorizar medicamentos citotóxicos.

Si el paciente mastica o chupa la cápsula por error, el líquido es irritante. Enjuagar la boca con agua o, preferentemente, con solución salina normal.

El contenido de la cápsula es irritante, por lo que si ésta se rompe o se altera, el líquido puede causar lesión si entra en contacto con la piel, mucosas u ojos. No deben tomarse las cápsulas dañadas, sino que deben ser retornadas a la farmacia, hospital o al médico para ser destruidas de manera apropiada. Si tiene lugar algún contacto con el contenido de la cápsula, proceder al lavado inmediato con agua abundante o, preferentemente, con solución salina normal.

En caso de vómitos a las pocas horas de la toma del fármaco, no repetir nunca la administración de esta dosis. El tratamiento de apoyo (como metoclopramida o los antagonistas de 5HT<sub>3</sub>, por ejemplo, ondansetron, granisetron) puede reducir la aparición de vómitos (ver sección 4.5).

El tratamiento con vinorelbina en cápsulas está asociado a una mayor incidencia de náuseas/vómitos que la formulación intravenosa. Se recomienda la profilaxis primaria con antieméticos y la administración de cápsulas con algo de alimento, ya que también se ha demostrado que reduce la incidencia de náuseas y vómitos (ver sección 4.2).

Pacientes que reciben morfina o analgésicos opioides concomitantes: se recomiendan laxantes y un control cuidadoso de la movilidad intestinal. La prescripción de laxantes puede ser apropiada en pacientes con antecedentes de estreñimiento.

#### Advertencias sobre excipientes

La cantidad de alcohol (etanol) en una cápsula de Vinorelbina Accord 20 mg es equivalente a menos de 1 ml de cerveza y 1 ml de vino.

La cantidad de alcohol (etanol) en una cápsula de Vinorelbina Accord 30 mg es equivalente a menos de 1 ml de cerveza y 1 ml de vino.

La cantidad de alcohol (etanol) en una cápsula de Vinorelbina Accord 80 mg es equivalente a menos de 1 ml de cerveza y 1 ml de vino.

La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es esencialmente “exento de sodio”.

Vinorelbina Accord 20 mg: Cada cápsula blanda contiene 8,03 mg de sorbitol (como sorbitol líquido parcialmente deshidratado).

Vinorelbina Accord 30 mg: Cada cápsula blanda contiene 13,65 mg de sorbitol (como sorbitol líquido parcialmente deshidratado).

Vinorelbina Accord 80 mg: Cada cápsula blanda contiene 24,09 mg de sorbitol (como sorbitol líquido parcialmente deshidratado).

Debe realizarse un seguimiento hematológico estricto durante el tratamiento (determinación del nivel de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y recuento de plaquetas el día de cada nueva administración).

La dosis se debe fijar en función del estado hematológico.

- Si el recuento de neutrófilos es inferior a  $1.500/\text{mm}^3$  y/o el recuento de plaquetas es inferior a  $100.000/\text{mm}^3$ , debe retrasarse el inicio del tratamiento hasta la recuperación.
- Para un aumento de dosis desde 60 a 80  $\text{mg}/\text{m}^2$  por semana, después de la tercera administración, ver sección 4.2.
- Para las administraciones a 80  $\text{mg}/\text{m}^2$ , si el recuento de neutrófilos desciende por debajo de  $500/\text{mm}^3$  o se sitúa más de una vez entre 500 y  $1.000/\text{mm}^3$ , la administración no solo habría de retrasarse hasta la recuperación, sino también reducirse a 60  $\text{mg}/\text{m}^2$  por semana. Es posible aumentar la dosis desde 60 a 80  $\text{mg}/\text{m}^2$  por semana. Ver sección 4.2.

Durante los estudios clínicos en los que los tratamientos se iniciaron con 80  $\text{mg}/\text{m}^2$ , unos pocos pacientes desarrollaron complicaciones por una neutropenia excesiva, incluyendo las que cursan con estados de bajo rendimiento. Por consiguiente, se recomienda que la dosis inicial sea de 60  $\text{mg}/\text{m}^2$ , aumentando a 80  $\text{mg}/\text{m}^2$  en el caso de que ésta se tolere bien (ver sección 4.2).

Si los pacientes presentan signos o síntomas que sugieren infección, debe realizarse un examen inmediato.

#### **Precauciones especiales de uso**

Debe tenerse especial cuidado al prescribir este fármaco a pacientes

- con antecedentes de cardiopatía isquémica (ver sección 4.8)
- con bajo estado funcional

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

Este medicamento está específicamente contraindicado en combinación con la vacuna de la fiebre amarilla y no se recomienda su uso concomitante con otras vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.3).

Se debe tener precaución al combinar vinorelbina con agentes inhibidores o inductores potentes de

CYP3A4 (ver sección 4.5), y no se recomienda el uso concomitante con fenitoína (como todos los citotóxicos) y con itraconazol (como todos los alcaloides de la vinca).

Se estudió vinorelbina oral en pacientes con trastorno hepático a las dosis siguientes:

- 60 mg/m<sup>2</sup> en 7 pacientes con trastorno hepático leve (bilirrubina < 1,5 x LSN, y ALT y/o AST de 1,5 a 2,5 x LSN);
- 50 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con trastorno hepático moderado (bilirrubina entre 1,5 a 3 x LSN, independientemente de los niveles de ALT y AST).

La seguridad y la farmacocinética de vinorelbina no se vieron alteradas en estos pacientes a las dosis estudiadas.

No se ha estudiado el uso oral de vinorelbina en pacientes con trastorno hepático grave, por lo tanto, **no se recomienda** el uso en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Debido a que el nivel de excreción renal es bajo, no hay razón farmacocinética para reducir la dosis de vinorelbina en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 5.2).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### **Uso concomitante contraindicado**

Vacuna de la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad vacunal sistémica mortal. (Ver sección 4.3)

##### **Uso concomitante no recomendado**

Vacunas vivas atenuadas (para la vacuna de la fiebre amarilla, ver uso concomitante contraindicado): como con todos los citotóxicos, riesgo de enfermedad vacunal sistémica, posiblemente mortal. Este riesgo está aumentado en pacientes que están inmunodeprimidos por su enfermedad subyacente. Se recomienda usar una vacuna inactivada si existe (e.j. poliomielitis) (ver sección 4.4).

Fenitoína: como con todos los citotóxicos, riesgo de exacerbación de convulsiones resultante del descenso de la absorción digestiva de fenitoína por un citotóxico, o de pérdida de la eficacia del citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por la fenitoína.

Itraconazol: como con todos los alcaloides de la vinca, aumento de la neurotoxicidad de los alcaloides de la vinca debido al descenso de su metabolismo hepático.

##### **Uso concomitante a tener en consideración:**

Cisplatino: No hay interacción farmacocinética mutua cuando se combina vinorelbina con cisplatino durante varios ciclos de tratamiento. Sin embargo, la incidencia de granulocitopenia asociada con el uso de vinorelbina en combinación con cisplatino es mayor que la asociada con vinorelbina como agente único.

Mitomicina C: riesgo de broncoespasmos y disnea aumentados, en raros casos se ha observado una neumonía intersticial

Ciclosporina, tacrolimus: inmunodepresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Debido a que los alcaloides de la vinca actúan como sustratos para la P-glicoproteína, y a falta de estudios específicos, debe tenerse precaución al combinar vinorelbina con moduladores potentes de este transportador de membrana.

La combinación de vinorelbina con otros medicamentos con toxicidad conocida en la médula ósea es probable que exacerbe los efectos adversos mielosupresores.

No se observó interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se combinó vinorelbina con otros agentes quimioterapéuticos (paclitaxel, docetaxel, capecitabina y ciclofosfamida oral).

Como el CYP3A4 participa principalmente en el metabolismo de la vinorelbina, la combinación con inhibidores fuertes de esta isoenzima (por ejemplo, antifúngicos azólicos como el ketoconazol y el itraconazol) podría aumentar las concentraciones sanguíneas de vinorelbina y la combinación con fuertes inductores de esta isoenzima (por ejemplo, rifampicina, fenitoína) podría disminuir las concentraciones sanguíneas de vinorelbina.

Los fármacos antieméticos como los antagonistas de 5HT<sub>3</sub> (por ejemplo, ondansetrón, granisetron) no modifican la farmacocinética de las cápsulas blandas de vinorelbina (ver sección 4.4).

Se ha sugerido un aumento de la incidencia de neutropenia de grado 3/4 cuando se asociaron vinorelbina por vía intravenosa y lapatinib en un estudio clínico de fase I. En este estudio, la dosis recomendada de vinorelbina en forma intravenosa en un esquema de tratamiento de 3 semanas el día 1 y el día 8 fue de 22,5 mg/m<sup>2</sup> cuando se combinó con 1.000 mg diarios de lapatinib. Este tipo de combinación debe administrarse con precaución.

Tratamiento anticoagulante: al igual que con todos los citotóxicos, la frecuencia de monitorización del INR (International Normalised Ratio) debe incrementarse debido a la posible interacción con los anticoagulantes orales y la mayor variabilidad de la coagulación en pacientes con cáncer.

Los alimentos no modifican la farmacocinética de vinorelbina.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos suficientes disponibles 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 la acción farmacológica del medicamento, existe un riesgo potencial de anomalías embrionarias y fetales.

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

##### Mujeres en edad fértil

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

##### Lactancia

Se desconoce si la vinorelbina se excreta en la leche materna humana. La excreción de vinorelbina en la leche no se ha estudiado en estudios con animales. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante, por lo que debe interrumpirse la lactancia antes de comenzar el tratamiento con vinorelbina (ver sección 4.3).

##### Fertilidad

Se aconseja a los hombres que reciben tratamiento con vinorelbina que no engendren a un niño durante y, como mínimo, hasta 3 meses después del tratamiento. Antes del tratamiento, se debe buscar asesoramiento para conservar el esperma debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como consecuencia del 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, pero sobre la base del perfil farmacodinámico, la vinorelbina no afecta la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, es necesario tener precaución en pacientes tratados con vinorelbina que tengan en cuenta algunos efectos adversos del medicamento: ver sección 4.8.

#### 4.8. Reacciones adversas

La incidencia general de reacciones adversas se determinó a partir de estudios clínicos en 316 pacientes (132 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y 184 pacientes con cáncer de mama) que recibieron el esquema recomendado de vinorelbina (tres primeras administraciones de 60 mg/m<sup>2</sup>/semana, seguidas de 80 mg/m<sup>2</sup>/semana).

Las reacciones adversas notificadas se enumeran a continuación, clasificadas por órganos del sistema y por frecuencia.

Reacciones adversas adicionales a partir de la experiencia de post-comercialización y de los ensayos clínicos se han añadido de acuerdo a la clasificación de MedDRA con la frecuencia no conocida.

Las reacciones fueron descritas usando los criterios de toxicidad común del NCI.

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100 - <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000 - <1/100
Raras	≥1/10.000 - <1/1.000
Muy raras	<1/10.000
No conocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

#### **Reacciones adversas notificadas con vinorelbina cápsula blanda:**

##### **Experiencia de pre-comercialización:**

Las reacciones adversas notificadas más frecuentes son depresión de la médula ósea con neutropenia, anemia y trombocitopenia, toxicidad gastrointestinal con náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis y estreñimiento. Fatiga y fiebre fueron notificadas también de manera muy frecuente.

##### **Experiencia de post-comercialización:**

Vinorelbina cápsula blanda se usa como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos como cisplatino o capecitabina.

Los órganos y sistemas afectados de manera más frecuente durante la experiencia de post-comercialización son: ‘Trastornos de la sangre y del sistema linfático’, ‘Trastornos gastrointestinales’, y ‘Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración’. Esta información concuerda con la experiencia de pre-comercialización.

#### **Infecciones e infestaciones**

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, víricas o fúngicas sin neutropenia en diferentes localizaciones



- G1-4: 12,7%; G3-4: 4,4%.
- Frecuentes: Infecciones bacterianas, víricas o fúngicas resultantes de depresión de la médula ósea y/o compromiso del sistema inmunitario (infecciones neutropénicas) suelen ser reversibles con un tratamiento apropiado.  
Infección neutropénica G3-4: 3,5%.
- No conocida: Sepsis neutropénica.  
Septicemia complicada y a veces fatal.  
Sepsis severa, a veces con otro fallo orgánico.  
Septicemia.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Muy frecuentes: Depresión de la médula ósea causando sobretodo neutropenia G1-4: 71,5%; G3: 21,8%; G 4: 25,9%, es reversible y es la toxicidad limitante de dosis.  
Leucopenia G1-4: 70,6%; G3: 24,7%; G4: 6%.  
Anemia G1-4: 67,4%; G3-4: 3,8%.  
Trombocitopenia G1-2: 10,8%.
- Frecuentes: G4 Neutropenia asociada con fiebre superior a 38 °C, incluyendo neutropenia febril: 2,8%.
- No conocida: Trombocitopenia G3-4.  
Pancitopenia.

#### Trastornos endocrinos

- No conocida Secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Muy frecuente: Anorexia G1-2:34,5%; G3-4: 4,1%.
- No conocida: Hiponatremia severa.

#### Trastornos psiquiátricos

- Frecuentes: Insomnio G1-2: 2,8%.

#### Trastornos del sistema nervioso

- Muy frecuentes: Trastornos neurosensoriales G1-2: 11,1% se limitaron generalmente a la pérdida de reflejos tendinosos y con poca frecuencia fueron graves.
- Frecuentes: Trastornos neuromotores G1-4: 9,2%; G3-4: 1,3%.  
Dolor de cabeza: G1-4: 4,1%, G3-4: 0,6%.  
Vértigo: G1-4: 6%; G3-4: 0,6%.  
Trastornos del gusto: G1-2: 3,8%.
- Poco frecuentes: Ataxia de grado 3: 0,3%.
- No conocida: Síndrome de encefalopatía posterior reversible

#### Trastornos oculares

- Frecuentes: Alteración visual G1-2: 1,3%.

### Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Insuficiencia cardíaca y disritmia cardíaca.

No conocida: Infarto de miocardio en pacientes con antecedentes médicos cardíacos o factores de riesgo cardíacos.

### Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión arterial G1-4: 2,5%; G3-4: 0,3%;  
Hipotensión arterial G1-4: 2,2%; G3-4: 0,6%.

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea G1-4: 2,8%; G3-4: 0,3%.

Tos: G1-2: 2,8%.

No conocida: Embolia pulmonar

### Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas G1-4: 74,7%; G3-4: 7,3%.

Vómitos G1-4: 54,7%; G3-4: 6,3%; el tratamiento de apoyo (como setrones por vía oral) puede reducir la aparición de náuseas y vómitos.

Diarrea G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7%.

Estomatitis G1-4:10,4 %; G3-4: 0,9%.

Dolor abdominal: G1-4: 14,2%.

Estreñimiento G1-4: 19%; G3-4: 0,9%. La prescripción de laxantes puede ser adecuada en pacientes con antecedentes de estreñimiento y/o que habían recibido tratamiento concomitante con analgésicos opioides.

Trastornos gástricos: G1-4: 11,7%.

Frecuentes: Esofagitis G1-3: 3,8%; G3: 0,3%.

Disfagia: G1-2: 2,3%.

Poco frecuentes: Íleo paralítico G3-4: 0,9% [excepcionalmente fatal] el tratamiento puede reiniciarse tras la recuperación de movilidad intestinal normal.

No conocida: Sangrado gastrointestinal.

### Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Trastornos hepáticos: G1-2: 1,3%.

No conocida: Aumentos transitorios de las pruebas de función hepática.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Puede aparecer alopecia normalmente leve G1-2: 29,4%.

Frecuentes: Reacciones cutáneas G1-2: 5,7%.

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia, incluyendo dolor mandibular.

Mialgia G 1-4: 7%, G3-4: 0,3%.

### Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Disuria G1-2: 1,6%.

Otros síntomas genitourinarios G1-2: 1,9%.

### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga/malestar G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5%.

Fiebre G 1-4: 13,0%, G3-4: 12,1%.

Frecuentes: Dolor, incluyendo dolor en el lugar del tumor G 1-4: 3,8%, G3-4: 0,6%.

Escalofríos: G1-2: 3,8%.

### Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Pérdida de peso G1-4: 25%, G3-4: 0,3%.

Frecuentes: Aumento de peso G1-2: 1,3%.

Para la formulación intravenosa de vinorelbina, se notificaron las siguientes reacciones adversas adicionales: reacciones alérgicas sistémicas, parestesias severas, debilidad de las extremidades inferiores, trastornos de ritmo cardíaco, rubor, frío periférico, colapso, angina de pecho, broncoespasmo, neumopatía intersticial, pancreatitis, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las 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: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9. Sobredosis**

### Síntomas

La sobredosis con vinorelbina puede producir hipoplasia de médula ósea a veces asociada con infección, fiebre, íleo paralítico y trastornos hepáticos.

### Tratamiento

Deben instaurarse las medidas de soporte generales que el médico considere necesarias junto con transfusión de sangre, factores de crecimiento y terapia antibiótica de amplio espectro. No existe antídoto para la vinorelbina. Se recomienda la monitorización estricta de la función hepática.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, alcaloides de la vinca y análogos. Código ATC: L01C A04

### Mecanismo de acción

Vinorelbina es un fármaco antineoplásico de la familia de los alcaloides de la vinca, pero a diferencia de todos los demás alcaloides de la vinca, la fracción catarantina de vinorelbina se ha modificado estructuralmente. A nivel molecular, actúa sobre el equilibrio dinámico de la tubulina en el aparato microtubular de la célula. Inhibe la polimerización de la tubulina y se une preferentemente a los microtúbulos mitóticos, afectando a los microtúbulos axonales sólo en altas concentraciones. La inducción de la espiralización de tubulina es menor que la producida por la vincristina.

Vinorelbina bloquea la mitosis en G2-M, causando la muerte celular en la interfase o en la siguiente mitosis.

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de vinorelbina en pacientes pediátricos. Datos clínicos de dos estudios de Fase II con vinorelbina intravenosa en 33 y 46 pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes, como rhabdomyosarcoma, otro sarcoma de tejido blando Sarcoma de Ewing, liposarcoma, sarcoma sinovial, fibrosarcoma, cáncer del sistema nervioso central, osteosarcoma, neuroblastoma, neuroblastoma, dosis de 30 a 33,75 mg/m<sup>2</sup> 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 reportado en pacientes adultos (ver sección 4.2).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Los parámetros farmacocinéticos de vinorelbina se evaluaron en sangre.

### Absorción

Después de la administración oral, la vinorelbina se absorbe rápidamente y la T<sub>max</sub> se alcanza entre 1,5 y 3 h con un pico de concentración en sangre (C<sub>max</sub>) de aproximadamente 130 ng/ml después de una dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>.

La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 40% y una ingesta simultánea de alimentos no altera la exposición a la vinorelbina.

La vinorelbina oral a 60 y 80 mg/m<sup>2</sup> conduce a una exposición a la sangre comparable a la lograda con vinorelbina intravenosa a 25 y 30 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

La exposición de la sangre a vinorelbina aumenta proporcionalmente con la dosis de hasta 100 mg/m<sup>2</sup>. La variabilidad interindividual de la exposición es similar después de la administración por vía intravenosa y oral.

### Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario es grande, en promedio 21,2 l/kg (rango: 7,5 – 39,7 l/kg), lo que indica una extensa distribución tisular.

La unión a proteínas plasmáticas es débil (13,5%), la vinorelbina se une fuertemente a las células sanguíneas y especialmente a las plaquetas (78%).

Existe una importante captación de vinorelbina en los pulmones, según se evaluó mediante biopsias quirúrgicas pulmonares que mostraron una concentración hasta 300 veces mayor que en el suero. La vinorelbina no se encuentra en el sistema nervioso central.

### Biotransformación

Todos los metabolitos de vinorelbina están formados por la isoforma CYP3A4 de los citocromos P450, excepto la 4-O-desacetilvinorelbina que probablemente se forme por las carboxilesterasas. La 4-O-desacetilvinorelbina es el único metabolito activo y el principal observado en la sangre.

No se encuentran conjugados de sulfato ni glucurónido.

### Eliminación

La vida media terminal media de vinorelbina es de alrededor de 40 horas. La depuración de la sangre es alta, se aproxima al flujo sanguíneo hepático y es de 0,72 l/h/kg (rango: 0,32-1,26 l/h/kg).

La eliminación renal es baja (<5% de la dosis administrada) y consiste principalmente en el compuesto original. La excreción biliar es la vía de eliminación predominante tanto de la vinorelbina inalterada, que es el principal compuesto recuperado, como de sus metabolitos.

### Poblaciones especiales

*Insuficiencia renal y hepática:*

No se han estudiado los efectos de la disfunción renal en la farmacocinética de vinorelbina. Sin embargo, la reducción de la dosis en caso de reducción de la función renal no está indicada con vinorelbina debido al bajo nivel de eliminación renal.

La farmacocinética de vinorelbina administrada por vía oral no se modificó después de la administración de 60 mg/m<sup>2</sup> en 7 pacientes con trastorno hepático leve (bilirrubina <1,5 x ULN, y ALT y/o AST entre 1,5 y 2,5 x ULN) y de 50 mg/m<sup>2</sup> en 6 pacientes con trastorno hepático moderado (bilirrubina entre 1,5 y 3 x ULN, independientemente del nivel de ALT y AST).

La seguridad y la farmacocinética de vinorelbina no se modificaron en estos pacientes a las dosis probadas.

No hay datos disponibles para pacientes con trastorno hepático grave, por lo que **no se recomienda** el uso de vinorelbina en estos pacientes (ver secciones 4.2, 4.4).

#### Pacientes de edad avanzada

Un estudio con vinorelbina oral en pacientes de edad avanzada ( $\geq 70$  años) con cáncer de pulmón no microcítico demostró que la farmacocinética de vinorelbina no estaba influenciada por la edad. Sin embargo, dado que los pacientes de edad avanzada son frágiles, se debe tener cuidado al aumentar la dosis de la cápsula blanda de vinorelbina (ver sección 4.2).

#### Farmacocinética / Relaciones farmacodinámicas

Se ha demostrado una fuerte relación entre la exposición de la sangre y el agotamiento de los leucocitos o polimorfonucleares.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Efectos mutagénicos y oncogénicos

La vinorelbina indujo daños cromosómicos pero no provocó mutaciones en la prueba de Ames. La espiralización de vinorelbina en la mitosis puede causar una distribución incorrecta de los cromosomas. En estudios con animales, la vinorelbina causó aneuploidía y poliploidía después de la administración intravenosa. Entonces también se puede suponer que vinorelbina puede tener efectos mutagénicos (aneuploidía) en humanos. Los resultados de los estudios sobre los efectos carcinógenos en los que se administró vinorelbina por vía intravenosa una vez cada dos semanas para evitar la toxicidad fueron negativos.

#### Toxicidad para la reproducción

Los estudios reproductivos en animales mostraron que la vinorelbina tenía toxicidad embrionaria/fetal que conducía a la teratogénesis. No se observaron efectos en ratas que recibieron 0,26 mg/kg cada 3 días. Después de 1,0 mg/kg por vía intravenosa cada 3 días antes y después del nacimiento en ratas, redujo el aumento de peso en las crías hasta 7 semanas después del nacimiento.

#### Seguridad farmacológica

No se encontraron efectos hemodinámicos en perros que recibieron vinorelbina a la dosis máxima tolerada, 0,75 mg/kg; solo se observaron algunas alteraciones menores, no significativas de la repolarización, como con otros alcaloides de la vinca analizados.

No se observó ningún efecto sobre el sistema cardiovascular en primates que recibieron dosis repetidas de 2 mg/kg de vinorelbina durante 39 semanas.

#### Toxicidad aguda en animales

Los signos de sobredosis en animales incluyen pérdida de cabello, comportamiento anormal (postración, somnolencia), lesiones pulmonares, pérdida de peso y supresión de la médula ósea que varían en gravedad

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Solución de llenado:

Macrogol  
Glicerol  
Etanol anhidro  
Agua purificada

Cubierta de la cápsula:

Gelatina  
Glicerol  
Sorbitol líquido parcialmente deshidratado (E-420)  
Dióxido de titanio (E 171)  
Óxido de hierro amarillo (E 172) [Solo para las dosis de 20 mg y 80 mg]  
Óxido de hierro rojo (E 172) [Solo para la dosis de 30 mg]

Tinta de impresión:

Shellac (E 904)  
Óxido de hierro negro (E 172)  
Hidróxido de amonio (E 527)  
Propilenglicol (E 1520)

**6.2. Incompatibilidades**

No procede

**6.3. Periodo de validez**

18 meses

**6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

**6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster PVC/PVdC/aluminio conteniendo 1, 2, 3, o 4 cápsulas blandas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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**

Accord Healthcare, S.L.U.  
World Trade Center  
Moll de Barcelona, Edifici Est, 6ª planta  
08039 Barcelona -España

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Febrero 2023

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

05/2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)