

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Navelbine 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PRINCIPIO ACTIVO	COMPOSICIÓN	
	10 mg/1 ml	50 mg/5 ml
vinorelbina tartrato (mg)	13,85	69,25
equivalente a vinorelbina base (mg)	10,00	50,00

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 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

Administración estrictamente intravenosa tras una dilución apropiada.

La administración intratecal de vinorelbina puede ser mortal.

Instrucciones para uso y manejo: ver sección 6.6.

Se recomienda la perfusión de vinorelbina en un periodo de 6-10 minutos tras la dilución en 20-50 ml de solución salina 9 mg/ml (0,9%) para inyección o en solución de glucosa para inyección 5%.

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

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, al día 1 y 5 cada tres semanas o al día 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 de 35,4 mg/m² por área de superficie corporal.

- Administración en pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica no ha identificado 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).

- Administración en pacientes con insuficiencia hepática

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

- Administración en pacientes con insuficiencia renal

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 4.4 y 5.2).

- Administración en 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).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a vinorelbina u otros alcaloides de la vinca o a alguno de los excipientes.
- Recuento de neutrófilos < 1500/mm³ o infección grave actual o reciente (en el periodo de 2 semanas).
- Recuento de plaquetas < 100000/mm³.
- En combinación con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5).
- Lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

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

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

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 neutrófilos es inferior a $1500/\text{mm}^3$ y/o el recuento plaquetario es inferior a $100000/\text{mm}^3$, debe posponerse el tratamiento hasta la recuperación.

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

Precauciones especiales de empleo

Se aconseja una precaución especial en 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 ajustes de la dosis en este grupo específico de pacientes, ver sección 4.2.

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

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

El uso de este medicamento está especialmente contraindicado con la vacuna de la fiebre amarilla y no se recomienda el uso concomitante con otras vacunas vivas atenuadas.

Se debe tener precaución al combinar vinorelbina con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 (ver sección 4.5 – Interacciones específicas con vinorelbina), y no se recomienda su combinación con fenitoína (como todos los citotóxicos) y con itraconazol (como todos los alcaloides de la vinca).

Debe evitarse de manera estricta cualquier contacto con los ojos: existe el riesgo de irritación severa e incluso de ulceración corneal si el medicamento se pulveriza bajo presión. Si ocurre algún contacto, aclarar inmediatamente los ojos con una solución salina 9 mg/ml (0.9%) para inyección.

Se ha notificado toxicidad pulmonar, que incluye 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 (rango de 3 a 8 días).

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

En la población japonesa se ha notificado con mayor frecuencia la enfermedad pulmonar intersticial. Se debe prestar especial atención a esta población específica.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones comunes a todos los citotóxicos:

Debido al aumento del riesgo de trombosis en pacientes con enfermedades tumorales, es frecuente el uso de tratamientos anticoagulantes. La elevada variabilidad intraindividual de la coagulabilidad durante la enfermedad, y la eventualidad de interacciones entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerosa requieren, si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, incrementar la frecuencia de monitorización del INR (International Normalised Ratio).

- 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): 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 (poliomielitis) (ver sección 4.4).

Fenitoína: 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.

- Uso concomitante a tener en consideración:

Ciclosporina, Tacrolimus: excesiva inmunodepresión con riesgo de linfoproliferación.

Interacciones específicas de alcaloides de la vinca:

- Uso concomitante no recomendado:

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

- Uso concomitante a tener en consideración:

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

- 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.

Interacciones específicas de vinorelbina:

- Es probable que la combinación de vinorelbina y de otros medicamentos con toxicidad conocida en la médula ósea incremente las reacciones adversas mielosupresoras.
- Como el CYP 3A4 está principalmente implicado en el metabolismo de vinorelbina, la combinación con potentes inhibidores de esta isoenzima (p.ej. ketoconazol, itraconazol) puede aumentar las concentraciones de vinorelbina en sangre y la combinación con potentes inductores de esta isoenzima (p.ej. rifampicina, fenitoína) puede disminuir las concentraciones sanguíneas de vinorelbina.

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

Se ha sugerido un incremento de la incidencia de neutropenia en grado 3/4 cuando se asociaron vinorelbina intravenosa y lapatinib en un ensayo clínico en fase I. En este estudio, la dosis recomendada de la forma intravenosa de vinorelbina en un esquema cada 3 semanas en día 1 y en día 8 fue de 22,5 mg/m² cuando se combina con lapatinib 1000 mg/día. Este tipo de combinación debe administrarse con precaución.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes disponibles con el uso de vinorelbina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado embriotoxicidad y teratogénesis (ver sección 5.3). En base a los resultados de estudios en animales y la acción farmacológica del medicamento, existe un riesgo potencial de anomalías embrionarias y fetales.

Por lo tanto, vinorelbina no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el beneficio individual esperado supere claramente los riesgos potenciales. Si se produce el embarazo durante el tratamiento, se debe informar al paciente sobre los riesgos para el feto y llevar a cabo una estrecha monitorización. Se debe considerar la posibilidad de asesoramiento genético.

Mujeres en edad fértil/ anticoncepción en hombres y mujeres

Debido al potencial genotóxico de vinorelbina (ver sección 5.3), las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con vinorelbina y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento.

Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con vinorelbina y durante 4 meses después de finalizar el tratamiento.

Como la vinorelbina es genotóxica, también se recomienda el asesoramiento genético para quienes deseen concebir después del tratamiento.

Lactancia

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

Fertilidad

Se aconseja a los hombres que son tratados con vinorelbina que no conciban un hijo durante el tratamiento y durante 4 meses después de finalizar éste. Antes de iniciar el tratamiento debería buscarse asesoramiento para conservar esperma por el riesgo 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 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas pero, en base al perfil farmacodinámico, la vinorelbina no afecta la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, es necesaria precaución en pacientes tratados con vinorelbina, considerando algunos de los efectos adversos del medicamento.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas más allá de casos aislados se enumeran a continuación, clasificadas por órganos del sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($> 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1.000$, $\leq 1/100$), raras ($> 1/10.000$, $\leq 1/1.000$), muy raras ($\leq 1/10.000$), según la clasificación MedDRA sobre frecuencia y clasificación por órganos y sistemas.

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

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.

Información detallada de reacciones Adversas:

Las reacciones fueron descritas usando 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 (respiratorio, urinario, tracto GI...) leves a moderadas y normalmente reversibles con un tratamiento apropiado.

Poco frecuentes: - Sepsis severa, a veces con otro fallo orgánico.
- Septicemia.

Muy raras: - Septicemia complicada y a veces fatal.

No conocida: - Sepsis neutropénica.
- Infección neutropénica G3-4

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: - Depresión de la médula ósea resultando principalmente en neutropenia (G3: 24,3%; G4: 27,8%), reversible en 5-7 días y no acumulativa en el tiempo.
- Anemia (G3-4: 7,4%).

Frecuentes: - Trombocitopenia (G3-4: 2,5%) puede ocurrir pero raramente es severa.

No conocida: - Neutropenia febril.
- Pancitopenia.
- Leucopenia G1-4

Trastornos del sistema inmunológico

No conocida: - Reacciones alérgicas sistémicas como anafilaxia, choque anafiláctico o reacciones anafilactoides.

Trastornos endocrinos

No conocida: - Secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: - Hiponatremia severa.

No conocida: - Anorexia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: - Trastornos neurológicos (G 3-4: 2,7%) incluyendo pérdida de reflejos profundos tendinosos.
- Debilidad de las extremidades inferiores notificada tras quimioterapia prolongada.

Poco frecuentes: - Parestesias severas con síntomas sensoriales y motores son infrecuentes.

Estos efectos son generalmente reversibles.

No conocida: - Cefalea
- Mareo
- Ataxia
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Trastornos cardíacos

Raras: - Enfermedad cardíaca isquémica (angina de pecho, infarto de miocardio a veces mortal).

Muy raras: - Taquicardia, palpitación y trastornos de ritmo cardíaco.

No conocida: - Insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: - Hipotensión arterial, hipertensión arterial, rubor y frío periférico.

Raras: - Hipotensión severa, colapso.

Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico

Poco frecuentes: - Disnea y broncoespasmo pueden ocurrir asociados al tratamiento con vinorelbina, como con otros alcaloides de la vinca.

Raras: - Se ha notificado neumopatía intersticial a veces mortal.

No conocida: - Tos G1-2
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda a veces mortal
- Embolia pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: - Estomatitis (G1-4: 15% con Navelbine como agente único).
- Náuseas y vómitos (G 1-2: 30,4% y G 3-4: 2,2%). La terapia antiemética puede reducir la ocurrencia.

- Estreñimiento es el síntoma principal (G 3-4: 2,7%), que raramente progresa a íleo paralítico con vinorelbina como agente único y (G3-4: 4,1%) con la combinación de vinorelbina y otros agentes quimioterapéuticos.

Frecuentes: - Puede ocurrir diarrea normalmente de leve a moderada.

Raras: - Íleo paralítico; el tratamiento puede reiniciarse tras la recuperación de la motilidad intestinal normal.
- Se ha notificado pancreatitis.

No conocida: - Sangrado gastrointestinal
- Diarrea severa
- Dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: - Elevaciones transitorias de pruebas de función hepática (G 1-2) sin síntomas clínicos (ASAT en 27,6% y ALAT en 29,3%).

No conocida: - Trastornos hepáticos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: - Alopecia, normalmente leve (G3-4: 4,1% con vinorelbina como único agente quimioterapéutico).

Raras: - Reacciones cutáneas generalizadas se han notificado.

No conocida: - Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar.
- Hiperpigmentación de la piel (hiperpigmentación supravenosa en serpentina)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: - Artralgia, incluyendo dolor mandibular y mialgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: - Reacciones en el lugar de inyección pueden incluir eritema, sensación de quemazón, decoloración de la vena y flebitis local (G 3-4: 3,7% con vinorelbina como agente quimioterapéutico único).

Frecuentes: - Astenia, fatiga, fiebre, dolor en diferentes localizaciones, incluyendo dolor de pecho y dolor en el lugar del tumor, han sido experimentados por pacientes recibiendo tratamiento con vinorelbina.

Raras: - Se ha observado necrosis local. El posicionamiento apropiado de la aguja o catéter intravenoso y la inyección del bolo, seguido de irrigación generosa de la vena, puede limitar estos efectos.

No conocida: - Escalofríos G1-2

Exploraciones complementarias

No conocida: - Pérdida de peso

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

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 sobredosificación con vinorelbina puede producir hipoplasia de médula ósea a veces asociada con infección, fiebre e íleo paralítico.

Procedimiento de emergencia

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.

Antídoto

No se conoce la existencia de un antídoto para la sobredosificación de vinorelbina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Alcaloides de la vinca y análogos; Código ATC: L01CA04

Vinorelbina es un medicamento antineoplásico de la familia 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.

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.

La seguridad y eficacia de este medicamento no han sido establecidas en la población pediátrica.

Los datos clínicos extraídos de dos estudios de fase II con un solo brazo, en los que se utilizó vinorelbina intravenosa en 33 y 46 pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes, incluyendo rhabdomyosarcoma, otro sarcoma de tejido blando, sarcoma de Ewing, liposarcoma, sarcoma sinovial, fibrosarcoma, cáncer del sistema nervioso central, osteosarcoma, neuroblastoma, usando dosis de 30 a 33,75 mg/m² D1 y D8 cada 3 semanas o una semanal 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 principales parámetros farmacocinéticos se evaluaron en sangre.

Distribución

El volumen de distribución en estado de equilibrio es elevado, de 21,2 l.Kg⁻¹ como media (rango: 7,5-39,7 l.Kg⁻¹), que indica una extensa distribución en tejidos.

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

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.

Biotransformación

Todos los metabolitos de la vinorelbina se forman a través de la isoforma CYP 3A4 del citocromo P450, excepto 4-O-desacetilvinorelbina, formado por carboxilesterasas.

El único metabolito activo y el mayoritario en sangre es el 4-O-desacetilvinorelbina.

No se observan sulfuroconjugados ni glucuronoconjugados.

Eliminación

La semivida terminal media es de alrededor de 40 horas. El aclaramiento sanguíneo es alto, cercano al flujo sanguíneo hepático y, como media, es de 0,72 l.h⁻¹.Kg⁻¹ (rango: 0,32 – 1,26 l.h⁻¹.Kg⁻¹).

La eliminación renal es baja (< 20% de la dosis administrada) y se excreta principalmente el compuesto original. La excreción biliar es la vía de eliminación predominante de los metabolitos y de vinorelbina intacta, que es el principal compuesto recuperado.

Grupos especiales de pacientes

Deterioro renal y hepático

No se han evaluado los efectos de la disfunción renal sobre la farmacocinética de vinorelbina. No obstante, no está indicado reducir la dosis de vinorelbina en caso de insuficiencia renal, ya que su eliminación por vía renal es baja.

Un primer estudio ha descrito los efectos de la disfunción hepática sobre la farmacocinética de vinorelbina. Este estudio se realizó en pacientes con metástasis hepáticas originadas por cáncer de mama y concluyó que sólo se modificaba el aclaramiento medio de vinorelbina cuando la afectación hepática superaba el 75%. Se llevó a cabo en pacientes con cáncer y disfunción hepática, un estudio en fase I de farmacocinética de ajuste de dosis: 6 pacientes con disfunción moderada (bilirrubina \leq 2 x LSN y transaminasas \leq 5 x LSN) tratados hasta 25 mg/m² y 8 pacientes con disfunción grave (bilirrubina > 2 x LSN y/o transaminasas > 5 x LSN) tratados hasta 20 mg/m². El aclaramiento total medio en ambos subgrupos de pacientes fue similar a la de los pacientes con función hepática normal. Por tanto, la farmacocinética de vinorelbina no se modifica en pacientes con disfunción hepática moderada o grave. No obstante, como medida de precaución se recomienda una dosis reducida de 20mg/m² y que se controlen rigurosamente los parámetros hematológicos en los pacientes con disfunción hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Un estudio con Navelbine en pacientes de edad avanzada (\geq 70 años) con cáncer de pulmón de células no pequeñas, demuestra que no hay influencia entre la edad y la farmacocinética de vinorelbina. A pesar de

ello, puesto que los pacientes de edad avanzada son frágiles, debe tenerse precaución cuando se incremente la dosis de Navelbine (ver sección 4.2 – posología y forma de administración).

Relación farmacocinética / farmacodinámica

Se demostró una fuerte relación entre la exposición sanguínea a la vinorelbina y la disminución de leucocitos o neutrófilos polimorfonucleados.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Vinorelbina indujo daños cromosómicos pero no fue mutagénico en la prueba de Ames.

Se asume que Navelbine puede causar efectos mutagénicos (inducción de aneuploidía y poliploidía) en humanos.

En estudios de reproducción en animales, Navelbine fue letal en embriones y fetos y teratogénico.

No se encontraron efectos hemodinámicos en perros recibiendo vinorelbina a la dosis máxima tolerada; sólo se observaron algunas alteraciones menores, no significativas de repolarización como con otros alcaloides de la vinca estudiados. No se observó ningún efecto en el sistema cardiovascular en primates recibiendo dosis repetidas de Navelbine durante 39 semanas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

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

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los indicados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

El periodo de validez del medicamento acondicionado para la venta es de 3 años.

Se demostró la estabilidad fisicoquímica en uso de Navelbine tras su dilución en solución para inyección con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%) o en solución para inyección de glucosa al 5%, durante 1 día a temperatura ambiente expuesta a la luz, 40 días a temperatura ambiente ($20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$) protegida de la luz o 40 días en nevera (2°C a 8°C) protegida de la luz en un frasco de vidrio neutro, en bolsas de PVC o de polietileno o de acetato de vinilo.

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 $2-8^{\circ}\text{C}$, a menos que la reconstitución se haya realizado en un lugar 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

Viales de vidrio (tipo I) de volumen apropiado, cerrados con un tapón de butilo o de clorobutilo. El tapón está cubierto por una cápsula de aluminio ajustada, provista de un sello de polipropileno.

Cajas de 1 vial de 1 ml.

Cajas de 1 vial de 5 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La preparación y la administración de este medicamento deben llevarse a cabo por personal especializado.

Debe usarse protección ocular adecuada, guantes de un solo uso, mascarillas de protección y batas de un solo uso. Deben limpiarse los derrames y las fugas.

Debe evitarse estrictamente cualquier contacto con los ojos. Si ocurriese cualquier contacto, lavar inmediata y abundantemente el ojo con solución salina 9 mg/ml (0,9%) para inyección.

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

No existe incompatibilidad entre Navelbine y viales de vidrio neutro, bolsas de PVC, bolsas de acetato de vinilo, bolsas de polietileno o sistemas de perfusión con tubo de PVC.

Se recomienda administrar Navelbine durante 6-10 minutos tras su dilución en 20-50 ml de solución salina 9 mg/ml (0,9%) para inyección o en solución de glucosa para inyección 5%. Tras la administración debería irrigarse la vena cuidadosamente, con al menos 250 ml de solución isotónica.

La administración intratecal de Navelbine puede ser mortal.

Navelbine 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 el medicamento se infiltra en el tejido circundante durante la administración puede producirse una irritación local considerable. En este caso, debe interrumpirse la inyección e irrigar la vena con solución salina normal y administrar el resto de la dosis en otra vena.

En caso de extravasaciones, para reducir el riesgo de flebitis, se pueden administrar glucocorticoides intravenosos inmediatamente.

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

PIERRE FABRE IBÉRICA, S.A.

C Ramón Trias Fargas, 7-11

08005 Barcelona -España

Teléfono: 93 483 30 00

Fax: 93 483 30 59

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 59.300

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

Fecha de la primera autorización: 27 de julio de 1993

Fecha de la última revalidación: 27 de julio de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2024