

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Navelbine 20 mg cápsulas blandas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene 20 mg de vinorelbina (equivalente a 27,7 mg de tartrato de vinorelbina).

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula blanda contiene:

- etanol (alcohol) 5mg
- sorbitol (E420) 5,36 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Cápsula blanda marrón claro con la impresión N20

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Vinorelbina está indicada en pacientes adultos para el tratamiento de:

- Cáncer de mama avanzado como monoterapia o en combinación con otros agentes
- 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

4.2. Posología y forma de administración

La administración de vinorelbina deberá ser realizada por personal con experiencia en la utilización de quimioterapia.

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

En adultos

- **En monoterapia:**

la posología recomendada es:

Primeras tres administraciones:

60 mg/m² 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/m² una vez por semana, excepto en aquellos pacientes cuyo recuento de neutrófilos haya descendido una vez por debajo de 500/mm³ o se sitúe más de una vez entre 500 y 1000/mm³ durante las tres primeras administraciones de 60 mg/m².

| Recuento de neutrófilos durante las 3 primeras administraciones de 60 mg/m²/semana | Neutrófilos > 1000 | Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (1 episodio) | Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (2 episodios) | Neutrófilos < 500 |
|--|--------------------|---|--|-------------------|
| Dosis recomendada a partir de la 4^a administración | 80 | 80 | 60 | 60 |

Modificación de la dosis

Para cualquier administración en que se ha previsto administrar 80 mg/m², si el recuento de neutrófilos desciende por debajo de 500/mm³ o se sitúa más de una vez entre 500 y 1000/mm³, la administración debería retrasarse hasta la recuperación y la dosis reducirse de 80 a 60 mg/m² por semana durante las siguientes 3 administraciones.

| Recuento de neutrófilos después de la 4^a administración de 80 mg/m²/semana | Neutrófilos > 1000 | Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (1 episodio) | Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (2 episodios) | Neutrófilos < 500 |
|---|--------------------|---|--|-------------------|
| Dosis recomendada a partir de la siguiente administración | 80 | | 60 | |

Es posible incrementar nuevamente la dosis de 60 a 80 mg/m² por semana, si el recuento de neutrófilos no ha descendido por debajo de 500/mm³, o no se ha situado más de una vez entre 500 y 1000/mm³ durante las 3 administraciones en dosis de 60 mg/m², 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/m² se corresponde a 30 mg/m² de la forma intravenosa y 60 mg/m² a 25 mg/m².

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

Para regímenes de combinación, la dosis y la frecuencia de administración se adaptarán al protocolo de tratamiento.

Incluso para pacientes con Superficie Corporal $\geq 2 \text{ m}^2$ la dosis total nunca debería exceder de 120 mg por semana a la dosis de 60 mg/m² y 160 mg por semana a 80 mg/m².

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/m²/semana en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina $< 1,5 \times \text{LSN}$, y ALT y/o AST entre 1,5 y 2,5 $\times \text{LSN}$). En pacientes con insuficiencia hepática moderado (bilirrubina entre 1,5 y 3 $\times \text{LSN}$, independientemente de los niveles de ALT y AST), vinorelbina debe administrarse a una dosis de 50 mg/m²/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).

Forma de administración

Este medicamento debe administrarse solamente por vía oral.

La cápsula debe tragarse con agua, sin masticar, ni chuparla. Se recomienda tomar la cápsula con algo de comida. No debe tomar la cápsula blanda con una bebida caliente ya que podría disolver la cápsula rápidamente.

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 $< 1500/\text{mm}^3$ o infección grave actual o reciente (en el periodo de 2 semanas).
- Recuento de plaquetas $< 100000/\text{mm}^3$
- 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 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 vómito a las pocas horas de la toma del fármaco, no repetir nunca la administración de esta dosis. El tratamiento de apoyo como los antagonistas de 5HT₃ (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.

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 1500/mm³ y/o el recuento de plaquetas es inferior a 100000/mm³, debe retrasarse el inicio del tratamiento hasta la recuperación.
- Para un aumento de dosis desde 60 a 80 mg/m² por semana, después de la tercera administración, ver sección 4.2.
- Para las administraciones a 80 mg/m², si el recuento de neutrófilos desciende por debajo de 500/mm³ o se sitúa más de una vez entre 500 y 1000/mm³, la administración no solo habría de retrasarse hasta la recuperación, sino también reducirse a 60 mg/m² por semana. Es posible aumentar la dosis desde 60 a 80 mg/m² por semana. Ver sección 4.2.

Durante los estudios clínicos en los que los tratamientos se iniciaron con 80 mg/m², 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 mg/m², aumentando a 80 mg/m² en el caso de que ésta se tolere bien, como se describe en la sección 4.2.

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

Este medicamento contiene 5,36 mg de sorbitol en cada cápsula.

Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

El contenido en sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

Este medicamento contiene 5 mg de alcohol (etanol) en cada cápsula. La cantidad en cada cápsula de este medicamento es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o 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 cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Precauciones especiales de empleo

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. 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/m² en 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/m² 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, 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).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños, por lo que no se recomienda su uso

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones comunes con 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 fatal. Este riesgo está aumentado en pacientes que están inmunodeprimidos por su enfermedad subyacente. Se recomienda usar una vacuna inactivada si existe (poliomielitis).

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.

No hay interacción mutua farmacocinética 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 único agente.

No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa al combinar vinorelbina con otros agentes quimioterápicos (paclitaxel, docetaxel, capecitabina y ciclofosfamida oral).

Como el CYP 3A4 está principalmente implicado en el metabolismo de vinorelbina, la combinación con potentes inhibidores de esta isoenzima (como 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.

Los antieméticos como los antagonistas de 5HT₃ (p.ej. ondansetron, granisetron) no modifican la farmacocinética de vinorelbina en cápsulas blandas (ver sección 4.4).

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.

La comida no afecta la farmacocinética de vinorelbina.

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 anormalidades 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 la 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 vinorelbina (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 espermatozoides 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 la precaución en pacientes tratados con vinorelbina, considerando algunos de los 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/m²/semana, seguidas de 80 mg/m²/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 | $\geq 1/10$ |
| Frecuentes | $\geq 1/100 - < 1/10$ |
| Poco frecuentes | $\geq 1/1.000 - < 1/100$ |
| Raras | $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ |
| Muy raras | $< 1/10.000$ |
| No conocida | No puede estimarse a partir de los datos disponibles |

Reacciones adversas notificadas con Navelbine cápsulas blandas:

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:

Navelbine cápsulas blandas es usado 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 disrritmia 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%; G 3-4: 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 morfina o morfínomiméticos.
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.

Procedimientos 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. Se recomienda la monitorización estricta de la función hepática.

Antídoto

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Alcaloides de la vinca y análogos; código ATC: L01C A04

Vinorelbina es un medicamento antineoplásico de la familia de los alcaloides de la vinca pero, a diferencia de otros alcaloides de la vinca, la fracción catarantina de la vinorelbina ha sido estructuralmente modificada. A nivel molecular, actúa sobre el equilibrio dinámico de la tubulina en el sistema microtubular de la célula. Inhibe la polimerización de la tubulina y se une preferentemente a los microtubos mitóticos, afectando los microtubos del axonal únicamente en las altas concentraciones. La inducción de espiralización de la tubulina es inferior que la producida por la vincristina.

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

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de vinorelbina no se ha establecido 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, otros sarcomas 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 los días D1 y D8 cada 3 semanas o una dosis semanalmente 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 principales se evaluaron en sangre.

Absorción

Tras la administración oral, vinorelbina se absorbe rápidamente y se alcanza la $T_{\text{máx}}$ entre 1,5 y 3 h con una concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de aproximadamente 130 ng/ml después de una dosis de 80 mg/m².

La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 40% y la ingestión simultánea de comida no altera la absorción de vinorelbina.

La vinorelbina oral a 60 y 80 mg/m² produce una exposición en sangre comparable a la obtenida con la vinorelbina intravenosa a 25 y 30 mg/m² respectivamente de la forma i.v.

La exposición en sangre a la vinorelbina aumenta proporcionalmente con la dosis hasta 100 mg/m².

La variabilidad interindividual de la exposición es similar después de la administración por vía intravenosa o vía oral.

Distribución

El volumen de distribución a nivel estable fue extenso, de media 21,2 l.kg⁻¹ (límites: 7,5 – 39,7 l.kg⁻¹), lo que indica una distribución tisular extensa.

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

Existe una captación significativa de vinorelbina en el pulmón, valorada en biopsias quirúrgicas pulmonares que demostraron una concentración hasta 300 veces más alta que en suero. No se ha encontrado 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 vida media terminal de vinorelbina es, aproximadamente, de 40 horas. El aclaramiento sanguíneo es alto, cercano al flujo sanguíneo hepático, y es de 0,72 l/h/kg (intervalo: 0,32-1,26 l/h/kg).

La eliminación renal es baja (< 5% de la dosis administrada) y consiste mayoritariamente en 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.

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia renal y hepática

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.

La farmacocinética de vinorelbina administrada por vía oral no se modificó tras la administración de 60 mg/m² en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina <1,5 x LSN, y ALT y/o AST 1,5 a 2,5 x LSN) y de 50 mg/m² en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina 1,5 a 3 x LSN, independientemente de los niveles de ALT y AST). No hay datos disponibles para los pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto, el uso de Navelbine no está recomendado (ver sección 4.2, 4.4).

Pacientes de edad avanzada

El estudio con vinorelbina oral en los pacientes de edad avanzada (≥ 70 años) con CPNM demostró que no existe ninguna influencia de la edad sobre la farmacocinética de la vinorelbina. A pesar de ello, puesto que los pacientes de edad avanzada son frágiles, se debe tener precaución cuando se incremente la dosis de Navelbine cápsulas blandas (ver sección 4.2).

Relación farmacodinámica/farmacocinética

Se ha demostrado una fuerte relación entre el nivel de exposición sanguíneo y el descenso de los leucocitos y de los polimorfonucleares.

Absorción

Distribución

Metabolismo o Biotransformación

Eliminación

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

En estudios de reproducción animal, vinorelbina 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 vinorelbina durante 39 semanas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Solución de llenado:

- etanol anhidro
- agua purificada
- glicerol
- macrogol 400

Cubierta de la cápsula:

- gelatina
- glicerol 85%
- Anidrisorb 85/70 (contiene: sorbitol (E420); 1,4-sorbitano; manitol (E421); polioles superiores)
- óxido de hierro amarillo (E-172)
- dióxido de titanio (E-171)
- triglicéridos de cadena media
- PHOSAL 53 MCT (contiene: fosfatidilcolina, glicéridos)

Tinta de impresión comestible:

- ácido carmínico (E-120)
- hidróxido de sodio
- cloruro de aluminio hexahidrato
- hipromelosa
- propilenglicol (E1520)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Mantener el blíster perfectamente cerrado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster PVC/PVDC/aluminio. Envase de seguridad.

Contenido del envase: 1 cápsula blanda.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para el uso/manipulación. Para abrir el envase:

1. Cortar el blíster a lo largo de la línea punteada negra.
2. Quitar la lámina de plástico blando.
3. Empujar la cápsula a través de la lámina de aluminio.

Las cápsulas alteradas no deben tragarse y deben devolverse a la farmacia o al médico para que sigan el procedimiento habitual de destrucción de la vinorelbina.

La eliminación de los productos no utilizados 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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.978

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

Fecha de la primera autorización: Abril 2004
Fecha de la última revalidación: Noviembre 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2024