

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vinorelbina IPS 10 mg/ml, concentrado para solución para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vinorelbina 10 mg/ml (como tartrato)

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

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

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

1 ml de concentrado contiene 0,34 mg de sodio como hidróxido de sodio.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Descripción del producto: solución clara, de incolora a amarillo pálido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Vinorelbina está indicada en el tratamiento de:

- Cáncer de pulmón no microcítico (estadío 3 ó 4).
- Como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico (estadío 4), en las que el tratamiento quimioterápico conteniendo antraciclina y taxano ha fallado o no es adecuado.

#### 4.2 Posología y forma de administración

*Sólo para perfusión intravenosa.*

Vinorelbina IPS debe ser administrada en cooperación con un médico con amplia experiencia en terapia con citostáticos. El uso de la vía intratecal está contraindicado.

Para instrucciones relativas al uso y manipulación, ver 6.6.

Vinorelbina IPS puede administrarse como bolo lento (5-10 minutos) después de diluirse en 20-50 ml de solución de cloruro sódico normal o de glucosa 50 mg/ml (5%), o mediante perfusión corta (20-30 minutos) después de diluirse en 125 ml de solución de cloruro sódico normal o de glucosa 50 mg/ml (5%). La administración debe ir seguida siempre por una perfusión de solución de cloruro sódico normal para lavar la vena.

*Cáncer de pulmón no microcítico:* Como agente único la dosis normal es 25-30 mg/m<sup>2</sup>, administrada una vez por semana. En poliquimioterapia, los regímenes de programación son función del protocolo. Puede usarse la dosis normal (25-30 mg/m<sup>2</sup>), pero la frecuencia puede reducirse a, por ejemplo, el día 1 y 5 cada tercera semana o el día 1 y 8 cada tercera semana de acuerdo con el régimen.

*Cáncer de mama avanzado o metastásico:* La dosis normal es 25-30 mg/m<sup>2</sup>, administrada una vez por semana.

La dosis máxima tolerada por administración: 35,4 mg/m<sup>2</sup> del área de la superficie corporal.

#### *Niños y adolescentes*

Sólo para uso en adultos, no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.

#### *Insuficiencia hepática*

Para pacientes con la función hepática gravemente reducida se recomienda precaución y una monitorización cuidadosa de los parámetros hematológicos. La dosis puede tener que reducirse (ver 4.4 y 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes con la función renal reducida, la dosis no tiene que ajustarse (ver 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la vinorelbina, a otros alcaloides de la vinca o a alguno de los excipientes.

- El uso de la vía intratecal está contraindicado.
- Recuento de neutrófilos <1.500/mm<sup>3</sup> o infección grave, actual o reciente (en periodo de 2 semanas).
- Recuento de plaquetas por debajo de 75.000/mm<sup>3</sup>
- Embarazo (debe valorarse el riesgo para el desarrollo embrio-fetal frente al beneficio potencial del tratamiento para la madre)
- La lactancia debe discontinuarse durante el tratamiento con vinorelbina (ver 4.6).
- Insuficiencia hepática grave no relacionada con el proceso tumoral.
- Las mujeres en edad de riesgo de embarazo y que no usen un método anticonceptivo efectivo (ver sección 4.4 y 4.6).
- En combinación con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5.)

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

Estrictamente para uso intravenoso únicamente.

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

- La neutropenia, que no es acumulativa y que tiene su nadir entre el día 7 y 14 después de la administración, y es rápidamente reversible en 5-7 días, es la reacción adversa dosis limitante principal. Si el número de neutrófilos está por debajo de 1.500/mm<sup>3</sup> y/o el recuento de plaquetas está por debajo de 75.000/mm<sup>3</sup>, el tratamiento debe ser pospuesto hasta la recuperación.
- Si el paciente presenta signos o síntomas que sugieren infección, debe llevarse a cabo un examen inmediato.
- Se aconseja especial precaución en pacientes con historia de cardiopatía isquémica.
- La relevancia clínica de la disminución de la capacidad de eliminación del fármaco por parte del hígado no ha sido caracterizada. Por lo tanto, no puede proporcionarse una dosis exacta recomendada. Sin embargo, en el estudio farmacocinético la mayor dosis administrada a pacientes con insuficiencia hepática grave fue 20 mg/m<sup>2</sup> (ver sección 5.3). Para pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda precaución y se requiere una cuidadosa monitorización de los parámetros hematológicos. También puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.3).
- Vinorelbina IPS no debe administrarse concomitantemente con radioterapia si el campo de tratamiento incluye el hígado.
- Vinorelbina IPS no debe entrar en contacto con los ojos; existe un riesgo de irritación grave e incluso ulceración corneal si el fármaco se pulveriza bajo presión. Si esto ocurriera, aclarar inmediatamente el ojo con solución de cloruro sódico normal y contactar con un oftalmólogo.

- Los inhibidores o inductores potentes del CYP3A4 pueden afectar a la concentración de vinorelbina por lo que, por lo tanto, se debe tener precaución (ver sección 4.5).
- Generalmente, este producto no se recomienda en combinación con vacunas vivas atenuadas, fenitoína e itraconazol.
- Para información sobre el embarazo, lactancia y fertilidad (Ver sección 4.6)
- Para evitar el riesgo de broncoespasmo - especialmente en terapia de combinación con mitomicina C, puede considerarse una profilaxis adecuada. Los pacientes ambulatorios deben ser informados que, en caso de disnea, tiene que informar a un médico.
- Debido al bajo nivel de excreción renal, no hay motivos farmacocinéticos para reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis máxima posológica, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

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

La combinación de vinorelbina y otros fármacos con toxicidad sobre la médula ósea conocida es probable que incrementen las reacciones adversas mielosupresivas.

CYP3A4 es el principal enzima implicado en el metabolismo de vinorelbina, y la combinación con un fármaco que induce (como fenitoína, fenobarbital, rifampicina, carbamazepina, *Hypericum perforatum*) o inhibe (como itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona) esta isoenzima puede afectar la concentración de vinorelbina (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Vinorelbina es un sustrato para la P-glicoproteína y el tratamiento concurrente con otros fármacos que inhiben (p.e., ritonavir, claritromicina, ciclosporina, verapamilo, quinidina) o inducen (ver lista de inductores del CYP 3A4 anterior) la misma proteína de transporte pueden afectar a la concentración de vinorelbina.

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

La administración concomitante de alcaloides de la vinca y mitomicina C puede incrementar el riesgo de broncoespasmo (ver también la sección 4.4, 4.8)

Debido al aumento de riesgo trombótico en el caso de enfermedades tumorales, es frecuente el uso de tratamiento anticoagulante. La alta variabilidad intra-individual de la coagulabilidad durante enfermedades, y la eventualidad de interacción entre los anticoagulantes orales y al quimioterapia anticancerígena requiere, si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, incrementar la frecuencia de la monitorización del INR (International Normalised Ratio).

La vacuna de la fiebre amarilla está contraindicada debido al riesgo potencial de enfermedad vacunal sistémica fatal.

El uso concomitante de vacunas vivas atenuadas (excepto de la fiebre amarilla) no está recomendado debido al riesgo de una posible enfermedad sistémica fatal. Este riesgo está incrementado en sujetos que ya padecen inmunosupresión por la enfermedad subyacente. Usar una vacuna inactivada cuando exista (poliomielitis).

Fenitoína: No se recomienda el uso concomitante. Existe riesgo de exacerbación de las convulsiones resultante del descenso de la absorción gastrointestinal de fenitoína, o riesgo de aumento de la toxicidad o de reducción de la eficacia de la vinorelbina debido al aumento del metabolismo hepático por la fenitoína.

Itraconazol: El uso concomitante no se recomienda debido al potencial aumento de neurotoxicidad.

Ciclosporina, Tacrolimus: La excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación debe tenerse en consideración.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de vinorelbina en mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales vinorelbina mostró ser embrio y feto letal, y teratogénica. Este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo. Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Vinorelbina IPS y deben informar a su médico si se quedan embarazadas. Si el embarazo se produce durante el tratamiento, la paciente debe ser informada sobre los riesgos para el niño que va a nacer y ser monitorizada cuidadosamente. También debe considerarse la posibilidad de consejo genético.

##### Lactancia

Se desconoce si vinorelbina pasa a la leche materna. La lactancia debe discontinuarse antes de empezar el tratamiento con Vinorelbina IPS.

##### Fertilidad

Vinorelbina puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, debe aconsejarse a los hombres que estén siendo tratados con vinorelbina que no conciban un hijo durante y hasta 6 meses (mínimo 3 meses) tras la cesación del tratamiento. Las mujeres en edad de riesgo de embarazo deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. Debe solicitarse asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible debida a la terapia 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.

#### 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas que han sido comunicadas en más de un caso aislado se enumeran a continuación, clasificadas por sistemas de órganos y frecuencias. La frecuencia se define usando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), incluyendo notificaciones aisladas.

##### *Infecciones e infestaciones:*

Frecuentes: Infección

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

Muy frecuentes: Neutropenia, anemia.

Frecuentes: Trombocitopenia, neutropenia febril, sepsis neutropénica con potencial desenlace fatal.

##### *Trastornos del sistema inmune:*

Frecuentes: Reacciones alérgicas (reacciones de la piel, reacciones respiratorias).

##### *Trastornos del metabolismo y la nutrición:*

Raras: Hiponatremia grave

Muy raras: Secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)

##### *Trastornos del sistema nervioso:*

Muy frecuentes: Estreñimiento (ver también "Trastornos gastrointestinales"), pérdida de los reflejos tendinosos profundos.

Frecuentes: Parestesia con síntomas sensoriales y motores  
Raras: Debilidad de las extremidades inferiores, íleo paralítico (ver también "Trastornos gastrointestinales")  
Muy raras: Síndrome de Guillain-Barré

*Trastornos cardíacos:*

Raros: Enfermedad cardíaca isquémica como angina de pecho, cambios en el electrocardiograma, infarto de miocardio.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

Frecuentes: Disnea, broncoespasmo  
Raros: Enfermedad pulmonar intersticial

*Trastornos gastrointestinales:*

Muy frecuentes: Estreñimiento (ver también "Trastornos del sistema nervioso"), náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, esofagitis, anorexia  
Raros: Pancreatitis, íleo paralítico (ver también "Trastornos del sistema nervioso")

*Trastornos hepatobiliares:*

Muy frecuentes: Valores de función hepática anormal (bilirrubina total incrementada, fosfatasa alcalina incrementada, aspartato aminotransferasa incrementada, alanina aminotransferasa incrementada).

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Muy frecuentes: Alopecia.  
Frecuentes: Reacciones de la piel.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:*

Frecuentes: Mialgia, artralgia  
Raros: Dolor de mandíbula

*Trastornos renales y urinarios:*

Frecuentes: Creatinina incrementada

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

Muy frecuentes: Fatiga, fiebre, dolor en diferentes localizaciones, astenia, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, decoloración en el lugar de inyección, flebitis en lugar de inyección.  
Raras: Necrosis en el lugar de inyección

Grados (G) de toxicidad de acuerdo con la clasificación de la OMS.

*Infecciones e infestaciones*

Las infecciones pueden desarrollarse frecuentemente, principalmente debido a la supresión de la médula ósea.

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Depresión de la médula ósea que principalmente resulta en neutropenia (G3 : 24,3%; G4 : 27,8%), reversible en 5 a 7 días y no acumulativa a lo largo del tiempo.  
Neutropenia febril y sepsis neutropénica que en algunos casos (1,2%) tiene un desenlace fatal. Puede producirse anemia (G3-4: 7,4%), trombocitopenia (G3-4: 2,5%), pero rara vez es grave.

*Trastornos del sistema inmune:*

Reacciones alérgicas (reacciones de la piel, reacciones respiratorias)

*Trastornos del metabolismo y nutrición:*

Se han notificado hiponatremia grave y secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH).

*Trastornos del sistema nervioso:*

Reacciones adversas neurológicas (G3: 2,6%; G4: 0,1%) incluyendo pérdida de reflejos tendinosos profundos. Muy raramente, síndrome de Guillain-Barré.

Se ha descrito debilidad de los miembros inferiores después de tratamientos de larga duración.

Parestesia con síntomas sensoriales y motores (G3-4: < 3%). Estos síntomas son normalmente reversibles cuando se interrumpe el tratamiento.

Los efectos sobre el sistema nervioso autónomo causan parálisis intestinal y estreñimiento. Rara vez esto progresa a íleo paralítico (< 3%). Ver también "Trastornos gastrointestinales".

*Trastornos cardíacos:*

Enfermedad cardíaca isquémica (angina de pecho y/o cambios transitorios en el electrocardiograma, infarto de miocardio).

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

Puede producirse disnea y broncoespasmo durante el tratamiento con vinorelbina, así como con otros alcaloides de la vinca.

Ha habido informes raros de neumopatía intersticial, especialmente en pacientes que son tratados con una combinación de vinorelbina y mitomicina.

*Trastornos gastrointestinales:*

Estomatitis (G1: 7,6%, G3: 0,7%, G4: 0,1% con vinorelbina como agente único) y esofagitis. Náuseas y vómitos (G1: 19,9%, G2: 8,3%, G3: 1,9%, G4: 0,3%). La terapia antiemética reduce estas reacciones adversas.

El estreñimiento es el principal síntoma (G3-4: 2,7%) que raramente acaba en íleo paralítico con vinorelbina como agente único y en combinación con otra quimioterapia (G3-4: 4,1%). Puede producirse diarrea, normalmente de ligera a moderada.

Íleo paralítico: el tratamiento puede reanudarse cuando se reestablece la función gastrointestinal normal. Se ha descrito pancreatitis. Anorexia (G1-2: 14%, G3: 1%)

*Trastornos hepatobiliares:*

Se han notificado elevaciones transitorias de los análisis de función hepática (G1-2) sin síntomas clínicos (bilirubina, fosfatasa alcalina, ASAT en 27,6% y ALTA en 29,3%).

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Puede producirse alopecia, normalmente moderada (G3-4: 4,1% con vinorelbina como agente único).

Con vinorelbina, se han descrito reacciones generales de la piel como erupción, prurito, urticaria y eritema de las manos y pies.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:*

Artralgia incluyendo dolor mandibular y mialgia.

*Trastornos renales y urinarios:*

Se ha descrito creatinina en sangre incrementada.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

Pacientes que han sido tratados con vinorelbina han experimentado fatiga, fiebre, astenia, dolor en diferentes localizaciones incluyendo dolor en el pecho y dolor en el lugar del tumor. Como con otros alcaloides de la vinca, vinorelbina tiene un poder vesicante moderado.

Las reacciones en el lugar de inyección pueden incluir eritema, dolor de quemazón, decoloración de la vena y flebitis local (G3: 3,6%; G4: 0,1% con vinorelbina como agente único).

Se ha observado necrosis local. La correcta colocación de la cánula intravenosa o del catéter y la irrigación abundante de la vena pueden limitar estos efectos.

## 4.9 Sobredosis

La sobredosis puede producir depresión grave de la médula ósea con fiebre e infección, y también se ha descrito parálisis del íleo. Se recomienda el tratamiento sintomático con transfusión de sangre y terapia con antibióticos de amplio espectro. No existe un antídoto específico.

Como no existe un antídoto específico para la sobredosis con vinorelbina administrada por vía intravenosa, son necesarias medidas sintomáticas en caso de una sobredosis, por ejemplo:

- control continuo de los signos vitales y monitorización cuidadosa del paciente,
- control diario del recuento sanguíneo para observar la necesidad de transfusiones de sangre, de factores de crecimiento y para detectar la necesidad del cuidado intensivo y para minimizar el riesgo de infecciones,
- medidas para la prevención o para la terapia de íleo paralítico,
- control del sistema circulatorio y de la función hepática,
- puede ser necesaria terapia con antibióticos de amplio espectro en caso de complicaciones debido a infecciones.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos (Alcaloides de la vinca) y análogos, código ATC: L01CA04.

La vinorelbina es un fármaco citostático de la familia de los alcaloides de la vinca.

Vinorelbina inhibe la polimerización de la tubulina y se une preferentemente a los microtúbulos mitóticos; afectando sólo los microtúbulos axonales a alta concentración. La inducción sobre la espiralización de la tubulina es inferior que el producido por la vincristina. Vinorelbina bloquea la mitosis en G2-M, causando la muerte celular en la interfase o en la siguiente mitosis.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los principales parámetros farmacocinéticos se evaluaron en sangre.

#### *Distribución*

El volumen de distribución en estado de equilibrio es elevado, de  $21,2 \text{ L.Kg}^{-1}$  como media (rango: 7,5-39,7  $\text{L.Kg}^{-1}$ ), 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.

#### *Metabolismo*

Todos los metabolitos de la vinorelbina se forman a través de la isoforma CYP 3A4 del citocromo P450, excepto 4-O-desacetilvinorelbina, que es el único metabolito activo y el mayoritario en sangre.

No se observan sulfuroconjugados ni glucuronosconjugados.

#### *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  $0,72 \text{ L.h}^{-1}.\text{Kg}^{-1}$  (rango: 0,32 -  $1,26 \text{ L.h}^{-1}.\text{Kg}^{-1}$ ).

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 eliminación 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.

En un primer estudio se han 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 farmacocinética de ajuste de dosis: 6 pacientes con disfunción moderada (bilirrubina  $\leq 2$  x LSN y transaminasas  $\leq 5$  x LSN) tratados con un máximo de 25 mg/m<sup>2</sup> y 8 pacientes con disfunción grave (bilirrubina  $> 2$  x LSN y/o transaminasas  $> 5$  x LSN) tratados con un máximo de 20 mg/m<sup>2</sup>. El aclaramiento total medio en ambos subgrupos de pacientes fue similar al observado en pacientes con función hepática normal. Por tanto, la farmacocinética de vinorelbina no varía en pacientes con disfunción hepática moderada o grave. No obstante, desde un punto de vista conservador, se recomienda que la dosis se reduzca en un 33% y que se controlen rigurosamente los parámetros hematológicos en los pacientes con disfunción hepática grave, ya que la dosis máxima administrada a este subgrupo de pacientes fue de 20 mg/m<sup>2</sup>.

### *Pacientes ancianos*

Un estudio con vinorelbina oral en pacientes ancianos ( $\geq 70$  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 ancianos son frágiles, debe tenerse precaución cuando se incremente la dosis de vinorelbina (ver sección 4.2 - posología y forma de administración).

### Relación farmacocinética / farmacodinamia

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**

#### Potencial mutagénico y carcinogénico

En estudios en animales, vinorelbina indujo aneuploidía y poliploidía. Puede asumirse que vinorelbina también puede causar efectos mutagénicos en el hombre (aneuploidía y poliploidía).

Los resultados para el potencial carcinogénico en ratón y rata fueron negativos pero sólo se ensayaron dosis bajas.

#### Estudios de toxicidad reproductiva

En estudios de reproducción en animales, se observaron efectos a dosis sub-terapéuticas. Se observó toxicidad embriofetal, tal como retraso del crecimiento intrauterino y retraso en la osificación. A dosis tóxicas para la madre se observó teratogenicidad (fusión de las vértebras, falta de costillas). Además, se redujo la espermatogénesis y la secreción de la próstata y de las vesículas seminales, pero la fertilidad en ratas no disminuyó.

#### Farmacología de seguridad

Los estudios de farmacología de seguridad realizados en el perro y en el mono no revelaron ninguna reacción adversa en el sistema cardiovascular.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio.

### 6.2 Incompatibilidades

- Vinorelbina IPS no debe diluirse en soluciones alcalinas (riesgo de precipitación).
- En ausencia de estudios de compatibilidad, Vinorelbina IPS no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6.

### 6.3 Periodo de validez

Envase sin abrir: 3 años.

Envase para la venta abierto: un envase para la venta abierto debe ser usado inmediatamente y cualquier solución restante sin utilizar debe desecharse.

Preparación diluida: desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenamiento de la solución lista para su uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del manipulador y, normalmente, no serían más de 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

*Envasado para la venta:* Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger de la luz.

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

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente tipo I con tapón de goma de 13 mm o 20 mm. El tapón está fijado con un sellado de aluminio tipo “*flip-off tear - off.*”

Tamaños de envase:

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

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

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

Deben limpiarse los derrames y fugas.

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

Debe evitarse estrictamente todo contacto con los ojos. Si ocurre alguna exposición, debe llevarse a cabo un lavado inmediato de los ojos con solución de cloruro sódico normal. En caso de irritación, contactar con un oftalmólogo. En caso de contacto con la piel, debe lavarse el área afectada con una cantidad abundante de agua.

Al acabar, cualquier superficie expuesta debe ser minuciosamente limpiada y las manos y la cara lavadas. No existe ninguna incompatibilidad entre Vinorelbina IPS y los viales de vidrio transparente, PVC o equipos de perfusión con tubos de PVC.

Vinorelbina IPS puede administrarse como bolo lento (5-10 minutos) después de diluirse en 20-50 ml de solución de cloruro sódico normal o de glucosa 50 mg/ml (5%), o mediante una perfusión corta (20-30 minutos) después de diluirse en 125 ml de solución de cloruro sódico normal o de glucosa 50 mg/ml (5%). La administración debe seguirse siempre de una perfusión con solución de cloruro sódico normal para lavar la vena.

Vinorelbina IPS sólo debe administrarse por vía intravenosa. Es muy importante estar seguro que la cánula está colocada exactamente en la vena antes de empezar la inyección. Si Vinorelbina IPS se infiltra en el tejido circundante durante la administración intravenosa, puede producirse una irritación importante. En este caso, debe pararse la inyección, lavarse la vena con solución de cloruro sódico y administrarse el resto de la dosis en otra vena. En el caso de extravasación, pueden administrarse glucocorticoides por vía intravenosa para reducir el riesgo de flebitis.

Las excreciones y los vómitos deben tratarse con cuidado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con el, se realizará de acuerdo con el procedimiento normalizado del hospital para la eliminación de medicamentos citotóxicos.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

IPS Farma S.L.  
Ramírez de Arellano, 17, 2º Planta  
28043 – Madrid - España

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

72511

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

Julio 2010

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