

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vinorelbina Aurobindo 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di vinorelbina base equivalente a 13,85 mg di vinorelbina tartrato.

Ogni flaconcino da 1 ml contiene 10 mg di vinorelbina (come tartrato)

Ogni flaconcino da 5 ml contiene 50 mg di vinorelbina (come tartrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Trasparente, da incolore a giallino pallido con un pH da 3,3 a 3,8 e una osmolarità di circa 330 mOsm/l.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vinorelbina è indicato negli adulti nel trattamento di:

- Carcinoma polmonare non a piccole cellule (stadio 3 o 4)
- In monoterapia per pazienti con carcinoma mammario metastatico (stadio 4), dove il trattamento con chemioterapia contenente antraciclina e taxano ha fallito o non è appropriato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Esclusivamente per via endovenosa dopo opportuna diluizione.

La somministrazione intratecale è controindicata e può essere fatale.

Per le istruzioni sulla diluizione del prodotto prima della somministrazione e la manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

Vinorelbina Aurobindo deve essere usata sotto la supervisione di un medico esperto nella terapia con citostatici.

Posologia

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

In monoterapia la dose normale è 25 - 30 mg/m², somministrato una volta a settimana.

In polichemioterapia il regime posologico dipende dal protocollo. Può essere usata la dose normale (25-30 mg/ m²), ma la frequenza della somministrazione può essere ridotta per esempio al giorno 1 e 5 ogni terza settimana o al giorno 1 e 8 ogni terza settimana in accordo con il regime.

Carcinoma mammario avanzato o metastatico

La dose normale è 25-30 mg/m², somministrato una volta a settimana.

Dose massima tollerata per somministrazione: 35,4 mg/m² di superficie corporea.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

L'esperienza clinica non ha identificato differenze rilevanti tra i pazienti anziani per quanto riguarda la velocità di risposta, anche se una maggiore sensibilità in alcuni di questi pazienti non può essere esclusa. L'età non modifica la farmacocinetica della vinorelbina.

Pazienti con compromissione epatica

La farmacocinetica della vinorelbina non è modificata in pazienti che presentano insufficienza epatica moderata o grave. Tuttavia, come misura precauzionale una dose ridotta di 20 mg/m² e l'attento controllo dei parametri ematologici è raccomandata nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con danno renale

Data la minore escrezione renale, non vi è alcuna giustificazione farmacocinetica per ridurre la dose di vinorelbina in pazienti con insufficienza renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state determinate e pertanto la somministrazione non è raccomandata.

Modo di somministrazione

Solo per uso endovenoso.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Vinorelbina Aurobindo può essere somministrata attraverso un lento bolo (6-10 minuti) dopo diluizione in 20-50 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/ml (0,9%) o di soluzione iniettabile glucosata 50 mg/ml (5%) o attraverso una breve infusione (20- 30 minuti) dopo diluizione in 125 ml di una soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9 mg/ml (0,9%) o di una soluzione iniettabile glucosata da 50 mg/ml (5%). La somministrazione deve essere sempre seguita da un lavaggio della vena con almeno 250ml di una soluzione iniettabile di cloruro di sodio da 9mg/ml (0.9%).

4.3 **Controindicazioni**

- E' controindicato l'uso per via intratecale
- Ipersensibilità al principio attivo o verso altri alcaloidi della vinca o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Granulociti neutrofili $< 1,500/\text{mm}^3$ o infezioni gravi, correnti o recenti (entro 2 settimane)
- Conta delle piastrine al di sotto di $100,000/\text{mm}^3$
- L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con vinorelbina (vedere paragrafo 4.6)
- Donne potenzialmente in gravidanza che non stanno usando una contraccezione efficace (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- In combinazione con il vaccino per la febbre gialla (vedere sezione 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Rigorosamente solo per uso endovenoso. Vinorelbina Aurobindo deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso della chemioterapia.

Deve essere effettuato uno stretto monitoraggio ematologico durante il trattamento (determinazione dei livelli di emoglobina e numero di leucociti, neutrofili e piastrine prima di ogni nuova infusione), da quando l'inibizione del sistema ematopoietico è il maggior rischio durante il trattamento con vinorelbina.

Neutropenia, che è non cumulativa e raggiunge il suo nadir tra i 7 e i 14 giorni dopo la somministrazione, ed è rapidamente reversibile in 5-7 giorni, è la principale reazione avversa dose limitante. Se il numero di granulociti neutrofili è al di sotto di $1,500/\text{mm}^3$ e/o il conteggio delle piastrine è al di sotto di $100,000/\text{mm}^3$, il trattamento deve essere posticipato fino alla ripresa.

Se il paziente presenta segni o sintomi indicativi di infezione, deve essere eseguita una indagine immediata.

La malattia polmonare interstiziale si è riscontrata più frequentemente nella popolazione giapponese. Per questa popolazione si deve porre particolare attenzione.

E' raccomandata speciale cautela in pazienti con una anamnesi di malattia cardiaca ischemica (vedere paragrafo 4.8).

La rilevanza clinica della compromissione della capacità di eliminazione del farmaco dal fegato, non è stata caratterizzata. Perciò devono essere date raccomandazioni sulla dose non esatta. Comunque nello studio della farmacocinetica la più alta dose somministrata a pazienti con grave disfunzione epatica è stata $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ (vedere paragrafo 5.2). Per pazienti con grave compromissione epatica è raccomandata cautela ed è richiesto un monitoraggio accurato dei parametri ematologici. Può essere anche richiesta una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2).

Vinorelbina Aurobindo non deve essere data in concomitanza con la radioterapia se il campo di trattamento include il fegato.

Vinorelbina Aurobindo non deve entrare in contatto con gli occhi; ci sono rischi di gravi irritazioni ed anche di ulcere alla cornea se il farmaco è spruzzato sotto pressione. Se ciò si verifica, sciacquare immediatamente l'occhio con una soluzione fisiologica e contattare un oculista.

Questo prodotto è specificatamente controindicato con il vaccino contro la febbre gialla e il suo uso concomitante con altri vaccini vivi attenuati, non è raccomandato.

Forti inibitori o induttori del CYP3A4 possono influenzare la concentrazione di vinorelbina e perciò deve essere esercitata cautela e non è raccomandato la sua combinazione con fenitoina (come tutti i farmaci citotossici) e con itraconazolo (come tutti gli alcaloidi della vinca). (vedere paragrafo 4.5 Interazioni specifiche con la vinorelbina)

Per informazioni su gravidanza, allattamento e fertilità, si riferisca al paragrafo 4.6

Per evitare i rischi di broncospasmo, specialmente in combinazione con la terapia con mitomicina C, può essere considerata una profilassi appropriata. I pazienti ambulatoriali devono sapere che in caso di dispnea deve essere informato un medico.

A causa del basso livello di escrezione renale, non c'è alcun razionale farmacocinetico per la riduzione della dose nei pazienti con compromissione renale. (vedere paragrafo 4.2.)

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni comuni a tutti i citotossici

A causa dell'incremento del rischio trombotico nel caso di patologie tumorali, è frequente l'uso del trattamento anticoagulante. L'alta variabilità della coagulabilità intraindividuale nel corso delle patologie, e l'eventualità delle interazioni tra anticoagulanti orali e chemioterapia antitumorale richiedono monitoraggio, se è stato deciso di trattare il paziente con anticoagulanti orali, per aumentare la frequenza dell'INR (Rapporto Internazionale Normalizzato).

Uso concomitante controindicato

Vaccino per la febbre gialla: rischio di disturbi generalizzati fatali dovuti alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato

Vaccini vivi attenuati (per il vaccino per la febbre gialla, vedere uso concomitante controindicato): rischio di disturbi generalizzati al vaccino, possibilmente fatali. Questo rischio è aumentato nei soggetti che sono già immunosoppressi dalla loro patologia preesistente. Si consiglia di utilizzarne un inattivato se esiste (poliomielite) (vedere paragrafo 4.4).

Fenitoina: rischio di esacerbazione delle convulsioni causato dalla diminuzione dell'assorbimento digestivo della fenitoina da farmaco citotossico o perdita di efficacia del farmaco citotossico a causa di un aumento del metabolismo epatico di fenitoina.

Uso concomitante da prendere in considerazione

Ciclosporina, tacrolimus: immunodepressione eccessiva con rischio di linfoproliferazione

Interazioni specifiche da alcaloidi della vinca

Uso concomitante non raccomandato

Itraconazolo: aumento della neurotossicità degli alcaloidi della vinca a causa della diminuzione del loro metabolismo epatico.

Uso concomitante da prendere in considerazione

Mitomicina C: aumentato rischio di broncospasmo e dispnea, in rari casi è stata osservata una polmonite interstiziale.

Poichè gli alcaloidi della vinca sono noti essere substrati per la glicoproteina-P, in assenza di studi specifici, deve essere usata cautela quando si associa Vinorelbina Acvatis con forti modulatori di questo trasportatore di membrana.

Interazioni specifiche con la vinorelbina

La combinazione di vinorelbina e altri farmaci con nota tossicità per il midollo osseo è probabile che incrementi le reazioni avverse mielosoppressive.

CYP3A4 è il principale enzima coinvolto nel metabolismo della vinorelbina, e la combinazione con un farmaco induttore (per esempio fenitoina, fenobarbital, rifampicina, carbamazepina, *Hipericum perforatum*) o inibitore (per esempio itraconazolo, ketoconazolo, inibitori dell'HIV proteasi, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone), di questo isoenzima può influenzare la concentrazione di vinorelbina (vedere sezione 4.4).

La combinazione di vinorelbina-cisplatino (una combinazione molto comune) non mostra interazioni

nei confronti dei parametri farmacologici della vinorelbina. Comunque è stata riportata una più alta incidenza di granulocitopenia in pazienti che stavano ricevendo una terapia con vinorelbina e cisplatino in combinazione rispetto a quei pazienti che stavano ricevendo vinorelbina da sola.

Un aumento dell'incidenza di neutropenia grado 3/4 è stato suggerito quando vinorelbina per via endovena e lapatinib sono stati associati in uno studio clinico di I. In questo studio, la dose raccomandata di forma intravenosa di vinorelbina, per 3 settimane, al giorno 1 e al giorno 8 sono stati di 22,5 mg/m² quando combinato con 1000 mg giornalieri di lapatinib. Questo tipo di associazione deve essere somministrata con cautela.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili sufficienti dati sull'uso di vinorelbina in donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato embriotossicità e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati degli studi nell'animale e dell'azione farmacologica del medicinale, è presente un rischio potenziale di anomalie genetiche e fetali.

Pertanto vinorelbina non deve essere usata in gravidanza, a meno che il beneficio individuale atteso non superi chiaramente il rischio potenziale. Se la

gravidanza si verifica durante il trattamento, la paziente deve essere informata dei rischi per il bambini non ancora nato e deve essere monitorata attentamente. Deve essere considerata la possibilità di una consulenza genetica.

Donne potenzialmente fertili

Donne potenzialmente fertili devono usare una efficace contraccezione durante il trattamento e fino a 3 mesi dopo il trattamento

Allattamento

Non è noto se vinorelbina è escreta nel latte materno umano. L'escrezione di vinorelbina nel latte non è stata studiata negli studi sugli animali. Un rischio per il lattante non si può escludere quindi l'allattamento deve essere interrotto prima di iniziare il trattamento con vinorelbina (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Agli uomini in trattamento con vinorelbina è consigliato di non procreare durante e fino a sei mesi (minimo 3 mesi) dopo la sospensione del trattamento. Consigli terapeutici devono essere ricercati per la conservazione degli spermatozoi a causa della possibilità di infertilità irreversibile a seguito di trattamento con vinorelbina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Sulla base del profilo farmacodinamico la vinorelbina non influisce sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, la cautela è necessaria in pazienti trattati con vinorelbina considerando alcuni effetti negativi del farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati che sono stati riportati in più di un caso isolato sono elencati sotto dopo classificazione organica e frequenza. Le frequenze sono definite usando la convenzione seguente:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1,000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ e $< 1/1,000$); molto raro ($< 1/10,000$).

Ulteriori reazioni avverse da esperienza post-marketing devono essere aggiunte, secondo la classificazione MedDRA con frequenza *Non nota*.

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate sono depressione midollare con neutropenia, anemia, disturbi neurologici, tossicità gastrointestinale con nausea, vomito, stomatite e stipsi, aumenti transitori dei test di funzionalità epatica, alopecia e flebiti locali.

Informazioni dettagliate sulle reazioni avverse: Le reazioni sono state descritte utilizzando la classificazione WHO (grado 1 = G1; grado 2 = G2; grado 3 = G3; grado 4 = G4; grado 1-4 = G1-4); grado 1-2 = G1- 2; di grado 3-4 = G3-4).

Infezioni ed infestazioni

Comune: Infezioni batteriche, virali o micotiche a diversa localizzazione (respiratoria, urinaria, del tratto GI) da lieve a moderata e di solito reversibile con un trattamento appropriato.

Non Comune: sepsi grave con altra insufficienza viscerale
setticemia

Molto rari: setticemia complicata e talvolta fatale

Non nota: sepsi neutropenici con potenziale esito fatale

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: depressione midollare legata principalmente alla neutropenia (G3: 24,3%; G4: 27,8%), reversibile entro 5-7 giorni e non cumulativa nel tempo
anemia (G3-4; 7,4%)

Comune: trombocitopenia (G3-4: 24,5%) può verificarsi ma raramente sono gravi

Non nota: neutropenia febbrile
pancitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: Reazioni allergiche sistemiche come anafilassi, shock anafilattico o reazioni di tipo anafilattoide

Patologie endocrine

Non nota: inappropriata secrezione ormonale antidiuretica (SIADH)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: Iponatriemia grave

Non nota: anoressia

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: malattie neurologiche (G3-4: 2,7%), compresa la perdita dei riflessi tendinei profondi

debolezza degli arti inferiori è stata riportata dopo una chemioterapia prolungata

Non comune: parestesie gravi con sintomi sensoriali e motori sono poco frequenti. Questi effetti generalmente sono reversibili

Patologie cardiache

Raro: disturbi cardiaci ischemici (angina pectoris e/o transitori cambiamenti nell'elettrocardiogramma, infarto del miocardio, talvolta fatale)

Molto Raro: tachicardia, palpitazione e disturbi del ritmo cardiaco

Patologie vascolari

Non Comune: ipotensione, ipertensione, rossore e sensazione di freddo alle estremità

Raro: ipotensione grave; collasso

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea e broncospasmo possono verificarsi in associazione al trattamento con vinorelbina come con altri alcaloidi della vinca.

Raro: pneumopatia interstiziale, talvolta fatale, è stata riportata

Patologie gastrointestinali

Molto comune: stomatite (G1-4: 15% con vinorelbina come agente singolo) nausea e vomito (G1-2: 30,4% e G3-4: 2,2%). La terapia antiemetica può ridurre la loro presenza la stipsi è il sintomo principale (G3-4: 2,7%), che raramente progredisce a ileo paralitico con vinorelbina come agente singolo e (G3-4: 4,1%) con la combinazione di vinorelbina e di altri agenti chemioterapici

esofagite

Comuni: può manifestarsi diarrea solitamente da lieve a moderata

Raro: ileo paralitico il trattamento può essere ripreso dopo il recupero normale della motilità intestinale
pancreatite

Patologie epatobiliari

Molto comune: sono stati riportati aumenti transitori dei test di funzionalità epatica (G1-2) senza sintomi clinici (SGOT e nel 27,6% e 29,3% in SGPT)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: si può verificare alopecia, solitamente di natura lieve (G3-4: 4,1% con vinorelbina come singolo agente chemioterapico).

Raro: reazioni cutanee generalizzate sono state segnalate con vinorelbina (come rash, prurito, orticaria)

Non nota: eritrodisestesia palmo-plantare

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia,
atralgia compreso il dolore della mascella

Patologie renali e urinarie

Comune: aumento della creatinina.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: reazioni al sito di iniezione possono includere eritema, dolore e bruciore, decolorazione della vena e flebiti locali (G3-4: 3,7% con vinorelbina come singolo agente chemioterapico)

Comune: astenia
affaticamento
febbre
dolore in diverse località tra cui dolore toracico e dolore al sito del tumore sono stati manifestati da pazienti sottoposti a terapia con vinorelbina.

Raro: E' stata osservata necrosi locale. Il corretto posizionamento dell'ago per via endovenosa o catetere ed iniezione in bolo seguito da vampate di calore liberale della vena può limitare questi effetti

Come con altri vinorelbina vinca-alcaloidi ha un potere vescicante moderato.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sovradosaggi possono produrre una grave depressione del midollo con febbre e infezione, è stato riportato anche ileo paralitico. E' raccomandato un trattamento sintomatico con trasfusioni di sangue e terapia antibiotica ad ampio spettro. Non è noto un antidoto specifico.

Procedure di emergenza

Benché non ci sia nessun antidoto specifico per il sovradosaggio di vinorelbina somministrata per endovena, sono necessarie misure sintomatiche, nel caso di sovradosaggio, per esempio:

- Controllo continuo dei segni vitali e un attento monitoraggio del paziente
- Controllo giornaliero della conta del sangue per osservare il bisogno delle trasfusioni del sangue, dei fattori di crescita e per rivelare il bisogno di una cura intensiva e per minimizzare il rischio di infezioni
- Misure per la prevenzione o per la terapia dell'ileo paralitico
- Controllo del sistema circolatorio e della funzionalità epatica
- Può essere necessaria una terapia antibiotica ad ampio spettro nel caso di complicazioni dovute ad infezioni.

Antidoto

Non è noto alcun antidoto in caso di uso eccessivo di vinorelbina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: alcaloidi della Vinca ed analoghi, codice ATC: L01CA04

Vinorelbina è un farmaco citostatico della famiglia degli alcaloidi della Vinca.

La vinorelbina inibisce la polimerizzazione della tubulina e si lega di preferenza ai microtubuli mitotici, solo ad alte concentrazioni altera i microtubuli assonali. L'induzione della spiralizzazione della tubulina è inferiore a quello prodotto dalla vincristina. La Vinorelbina blocca le mitosi in fase G2-M, causando la morte cellulare in interfase o durante la successiva mitosi.

Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia nei pazienti pediatrici. Dati clinici di due studi clinici di fase II a braccio singolo, che utilizzavano vinorelbina per via endovenosa in 33 e 46 pazienti con tumori solidi ricorrenti, incluso rhabdomyosarcoma, altri sarcoma dei tessuti molli, sarcoma di Ewing, liposarcoma, sarcoma sinoviale, fibrosarcoma, cancro al sistema nervoso centrale, osteosarcoma, neuroblastoma a dosi da 30 a 33,75 mg/m² al giorno 1 e al giorno 8 ogni 3 settimane o una volta settimana per 6 settimane ogni 8 settimane, non hanno mostrato alcuna attività clinica significativa. Il profilo di tossicità era simile a quello descritto per gli adulti (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione endovenosa. Il profilo concentrazione-tempo del sangue, è caratterizzato da 3 curve di eliminazione esponenziali. L'emivita terminale è in media di 40 ore. La clearance ematica è alta, simile al flusso epatico ed è in media di 0,72 l/h/kg (intervallo: 0,32 - 1,26 l/h/kg), mentre il volume di distribuzione allo stadio stazionario è ampio, in media 21,2 l/kg, che mostra segni di una estesa distribuzione nei tessuti. Si ha un legame debole con le proteine del plasma (13,5%), ma un legame forte con le cellule del sangue, specialmente con le piastrine (78%). La farmacocinetica di vinorelbina somministrate per via endovenosa è risultata lineare fino alla dose di 45 mg/m².

La vinorelbina è principalmente metabolizzata dal CYP3A4 e il metabolita principale è il 4-O-deacetylvinorelbina.

L'escrezione renale è bassa (<20% della dose) e consiste principalmente nel composto precursore. L'escrezione biliare è la principale via di eliminazione sia di vinorelbina immodificata sia dei suoi metaboliti.

Non sono stati valutati gli effetti della ridotta funzionalità renale sulla distribuzione della vinorelbina, tuttavia non è necessaria una riduzione della dose a causa della bassa escrezione renale.

Nei pazienti con metastasi epatiche i cambiamenti si sono verificati solo nella clearance media della vinorelbina quando è affetto più del 75% del fegato. In 6 pazienti malati di cancro con moderata disfunzione epatica (bilirubina ≤ 2 x ULN e amminotransferasi ≤ 5 x ULN) trattati con dosi fino a 25 mg/m² e 8 pazienti malati di cancro con disfunzione epatica grave (bilirubina > 2 x ULN e/o amminotransferasi > 5 x ULN) trattati con dosi fino a 20 mg/m², la clearance totale media nei due gruppi è risultata simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica. Questi dati possono tuttavia non essere rappresentativi per i pazienti con una ridotta capacità epatica di eliminazione del farmaco e quindi si raccomanda cautela nei pazienti con compromissione epatica grave ed è richiesto un monitoraggio accurato dei parametri ematologici (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

E' stata dimostrata una forte relazione tra l'esposizione ematica e la riduzione dei leucociti o dei leucociti polinucleati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Potenziale mutagenico e carcinogeno

Negli studi su animali la vinorelbina ha indotto aneuploidia e poliploidia. Può essere assunto che la vinorelbina può anche causare effetti genotossici negli uomini (aneuploidia e poliploidia). I risultati per il potenziale cancerogeno nei topi e nei ratti sono stati negativi, ma sono stati testati solo basse dosi.

Studi di tossicità riproduttiva

Negli studi di riproduzione su animali, sono stati osservati effetti a dosi subterapeutiche. Sono state osservate embrio e fetotossicità, come rallentamento della crescita intrauterina e ossificazione ritardata.

Teratogenicità (fusione delle vertebre, costole mancanti) è stata osservata a dosi tossiche per la madre. In aggiunta, sono stati ridotti spermatogenesi e secrezione della prostata e delle vescicole seminali, ma la fertilità nei topi non è diminuita.

Sicurezza farmacologica

Gli studi sulla sicurezza farmacologica eseguiti nel cane e nella scimmia non rivelano nessun effetto avverso sul sistema cardiovascolare.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per iniezioni

6.2 Incompatibilità

Vinorelbina Aurobindo non deve essere diluita in soluzioni alcaline (rischio di precipitazione).

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Confezione per la vendita

36 mesi

Dopo l'apertura

Il contenuto del flaconcino deve essere usato immediatamente dopo la prima apertura del flaconcino.

Periodo di validità dopo diluizione

E' stata dimostrata la stabilità chimico-fisica e microbiologica del farmaco dopo diluizione nelle soluzioni per infusione raccomandate (vedere paragrafo 6.6) per 24 ore a 2-8°C e 25°C.

Da un punto di vista microbiologico il medicinale deve essere usato immediatamente.

Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione della soluzione pronta per l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero normalmente superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la preparazione sia stata effettuata in condizioni controllate e validate di sterilità.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Confezione per la vendita

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere il flaconcino nel contenitore originale per proteggere dalla luce.

Non congelare.

Per le condizioni di immagazzinamento del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 1 ml: flaconcino di vetro incolore (tipo I) con tappo in gomma bromobutilica e tappo metallico con un disco di polipropilene.

Flaconcino da 5 ml: flaconcino di vetro incolore (tipo I) con tappo in gomma bromobutilica e tappo metallico con un disco di polipropilene.

Confezioni:

Flaconcino 1 x 1ml

Flaconcino 10 x 1ml

Flaconcino 1 x 5ml

Flaconcino 10 x 5ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La preparazione e la somministrazione di soluzioni iniettabili di agenti citotossici deve essere eseguita da personale specializzato che conosca i medicinali utilizzati, in modo da garantire la protezione dell'ambiente e in particolare la protezione del personale che manipola il medicinale. Ciò richiede l'allestimento di un'area riservata a questo scopo.

È proibito fumare, mangiare o bere in quest'area.

Il personale deve essere fornito dei materiali adatti alla manipolazione, camici a maniche lunghe, maschere di protezione, copricapo, occhiali di protezione, guanti sterili monouso, tappetini di protezione per l'area di lavoro, contenitori e sacchetti di raccolta per i rifiuti.

Le siringhe e i set di infusione devono essere assemblati attentamente per evitare perdite (è raccomandato l'uso di connettori di Luer).

Versamenti e perdite devono essere puliti.

Devono essere prese precauzioni per evitare l'esposizione del personale durante la gravidanza.

Ogni contatto con gli occhi deve essere accuratamente evitato. In caso di contatto, lavarsi immediatamente gli occhi con un'abbondante soluzione fisiologica. In caso di irritazione dovrà essere contattato un oculista.

In caso di contatto con la pelle, l'area affetta deve essere lavata a fondo con acqua.

A completamento, ogni superficie esposta deve essere pulita a fondo e devono essere lavate mani e viso.

Non esiste incompatibilità tra Vinorelbina Aurobindo e flaconcini in vetro, sacche in PVC, flaconcino in polietilene o siringa in polipropilene.

Vinorelbina Aurobindo deve essere somministrata attraverso un lento bolo (6-10 minuti) dopo diluizione in 20-50 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile o in una soluzione iniettabile di glucosio 50mg/ml (5%) o attraverso una breve infusione (20- 30 minuti) dopo diluizione in 125ml di sodio cloruro 9mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile o in una soluzione iniettabile di glucosio 50mg/ml (5%). La somministrazione deve essere sempre seguita da almeno 250ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile per risciacquare la vena.

Vinorelbina Aurobindo deve essere somministrato solamente per via endovenosa. E' molto importante essere sicuri che la cannula sia accuratamente posizionata nella vena prima di cominciare l'iniezione. Se Vinorelbina Aurobindo si infiltra nel tessuto circostante durante la somministrazione endovenosa può accorrere una grave irritazione. In questo caso l'iniezione deve essere interrotta, la vena lavata con una soluzione fisiologica e il resto della dose deve essere somministrato in un'altra vena. Negli episodi di stravasamento, possono essere somministrati per endovena glucocorticoidi per ridurre il rischio di flebiti.

Gli escreti e il vomito devono essere maneggiati con cura.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l. – via S.Giuseppe 102, Saronno (VA) -21047 Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino in vetro da 1ml
AIC n. 038875011

10mg/ml concentrato per soluzione per infusione 10 flaconcini in vetro da 1ml
AIC n. 038875023

10mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino in vetro da 5ml
AIC n. 038875035

10mg/ml concentrato per soluzione per infusione 10 flaconcini in vetro da 5ml
AIC n. 038875047

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Determinazione n. 1182 del 04/05/2009 - Gazzetta Ufficiale n. 130 del 08/06/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco