RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VINORELBINA DOC 20 mg capsule molli
VINORELBINA DOC 30 mg capsule molli
VINORELBINA DOC 80 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 20 mg di vinorelbina (come tartrato)
Ogni capsula molle contiene 30 mg di vinorelbina (come tartrato)
Ogni capsula molle contiene 80 mg di vinorelbina (come tartrato)

Eccipienti con effetti noti:
Ogni capsula molle da 20 mg di vinorelbina contiene 38.439 mg di sorbitolo.
Ogni capsula molle da 30 mg di vinorelbina contiene 59.850 mg di sorbitolo.
Ogni capsula molle da 80 mg di vinorelbina contiene 99.905 mg di sorbitolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.

VINORELBINA DOC 20 mg capsule molli: capsula molle, marrone chiaro di forma ovale, di dimensione 11x7 mm.
VINORELBINA DOC 30 mg capsule molli: capsula molle, rosa di forma allungata, di dimensione 18x6 mm.
VINORELBINA DOC 80 mg capsule molli: capsula molle, giallo pallido di forma allungata, di dimensione 21x8 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Carcinoma polmonare non a piccole cellule
- Carcinoma mammario localmente avanzato e metastatico

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

- Dose raccomandata **in monoterapia**:

Prime tre somministrazioni
60 mg/m^2 di superficie corporea, in un'unica somministrazione settimanale.

Somministrazioni successive
Dopo la terza somministrazione si raccomanda di incrementare la dose di VINORELBINA DOC a 80 mg/m^2 in un'unica somministrazione settimanale, tranne in quei pazienti nei quali, durante le prime tre somministrazioni a 60 mg/m^2, la conta dei neutrofili risulti inferiore a 500/mm^3 in un controllo o sia compresa tra 500 e 1.000/mm^3 in più di un controllo.

Conta dei neutrofili durante le prime 3 somministrazioni a 60 mg/m^2/settimana	Neutrofili > 1.000	Neutrofili ≥ 500 e < 1.000 (1 episodio)	Neutrofili ≥ 500 e < 1.000 (2 episodi)	Neutrofili < 500
Dose raccomandata a partire dalla 4° somministrazione	80	80	60	60

Cambiamento della dose
Se prima di ogni somministrazione alla dose di 80 mg/m^2, la conta dei neutrofili fosse inferiore a 500/mm3 o in più di un controllo fosse compresa fra 500 e 1.000/mm3, la somministrazione deve essere ritardata fino al ritorno alla normalità ematologica e la dose deve essere ridotta da 80 a 60 mg/m^2 alla settimana durante le 3 somministrazioni successive.

Conta dei neutrofili a partire dalla 4 somministrazione a 80 mg/m²/week	Neutrofili > 1.000	Neutrofili ≥ 500 e < 1.000 (1 episodio)	Neutrofili ≥ 500 e < 1.000 (2 episodi)	Neutrofili < 500
Dose raccomandata per la somministrazione successiva	80		60	

È possibile incrementare nuovamente la dose da 60 a 80 mg/m² alla settimana se non si riscontra una conta dei neutrofili inferiore a 500/mm³, o compresa tra 500 e 1.000/mm³ in più di un controllo, nel corso delle 3 somministrazioni a 60 mg/m², secondo le regole definite per le prime 3 somministrazioni.

- **Per i regimi combinati,** la dose e lo schema posologico dovranno essere adattati al protocollo di trattamento.

Basandosi sugli studi clinici effettuati, è stato dimostrato che la dose orale di 80 mg/m² corrisponde alla dose 30 mg/m² della formulazione per via endovenosa e la dose orale 60 mg/m² corrisponde a quella 25 mg/m² ev
Questi dati hanno rappresentato la base per i regimi combinati che alternavano la forma iniettabile alla forma orale, migliorando i vantaggi per il paziente.
Sono disponibili capsule con diversi dosaggi (20, 30, 80 mg) per scegliere la combinazione adeguata per la dose corretta.

La seguente tabella indica la dose necessaria per intervalli appropriati di superficie corporea (Body Surface Area, BSA).

	60 mg/m²	**80** mg/m²
BSA (m²)	Dose (mg)	Dose (mg)
da 0.95 a 1.04	60	80
da 1.05 a 1.14	70	90
da 1.15 a 1.24	70	100
da 1.25 a 1.34	80	100
da 1.35 a 1.44	80	110
da 1.45 a 1.54	90	120
da 1.55 a 1.64	100	130
da 1.65 a 1.74	100	140
da 1.75 a 1.84	110	140
da 1.85 a 1.94	110	150
≥ 1.95	120	160

Anche per i pazienti con BSA≥2 m² la dose totale non deve mai superare i 120 mg a settimana a 60 mg / m² e 160 mg a settimana a 80 mg/m².

Popolazioni speciali
Anziani
L'esperienza clinica non ha rilevato differenze significative nella velocità di risposta di pazienti anziani, sebbene non sia possibile escludere una maggiore sensibilità in alcuni di questi pazienti. L'età non modifica la farmacocinetica della vinorelbina (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state stabilite, pertanto l'utilizzo nei bambini non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

Insufficienza epatica
VINORELBINA DOC può essere somministrato alla dose standard di 60 mg / m² / settimana in pazienti con patologia epatica lieve (bilirubina < 1,5 x ULN, e ALT e/o AST tra 1,5 e 2,5 x ULN).

Nei pazienti con patologia epatica lieve moderato (bilirubina da 1,5 a 3 x ULN, indipendentemente da ALT e AST), VINORELBINA DOC deve essere somministrato a una dose di 50 mg / m² / settimana.

La somministrazione di VINORELBINA DOC a pazienti con grave patologia epatica **non è raccomandata poiché non ci sono dati sufficienti in questa popolazione per determinare la farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza del prodotto** (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza renale
Tenendo conto il basso livello di escrezione renale, non vi è alcuna giustificazione farmacocinetica per ridurre la dose di VINORELBINA DOC in pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione
VINORELBINA DOC deve essere assunto rigorosamente per via orale.
Le capsule di VINORELBINA DOC devono esser ingerite intere con un po' d'acqua, non devono essere masticate, né succhiate, né dissolte.

Si raccomanda l'assunzione con un po' di cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo (vinorelbina), ad altri alcaloidi della vinca o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Patologie che influenzino l'assorbimento in maniera significativa.
- Pregressa significativa resezione chirurgica a livello dello stomaco e/o dell'intestino tenue.
- Conta dei neutrofili < 1.500/mm^3 o presenza di gravi infezioni in corso o recenti (nelle ultime 2 settimane)
- Conta piastrinica < 100.000/mm^3
- Insufficienza epatica grave
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Pazienti che richiedono ossigenoterapia a lungo termine
- In combinazione con il vaccino contro la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali
VINORELBINA DOC deve essere prescritta da medici esperti nell'uso di chemioterapia con attrezzature per il monitoraggio dei farmaci citotossici.
Se il paziente dovesse per errore masticare o succhiare la capsula, procedere al risciacquo della bocca con acqua o, preferibilmente, con una normale soluzione salina. poiché il liquido è un irritante.

Se la capsula risultasse tagliata o danneggiata, poiché il liquido contenuto è un irritante, potrebbe causare lesioni in caso di contatto con la pelle, con le mucose o con gli occhi.
Le capsule danneggiate non devono essere ingerite e devono essere riportate in farmacia o al medico, per poter essere distrutte in modo appropriato.
In caso di qualsiasi contatto, lavarsi immediatamente con acqua o preferibilmente con una normale soluzione salina.

In caso di vomito entro poche ore dall'assunzione del farmaco, non ripetere la somministrazione.
Un trattamento di supporto come con gli antagonisti 5HT3 (ad es. Ondansetron, granisetron) può ridurre il verificarsi di vomito (vedere paragrafo 4.5).

Le capsule molli di vinorelbina sono associate ad una maggiore insorgenza di nausea/vomito rispetto alla formulazione endovenosa.
Si raccomanda profilassi primaria con antiemetici e la somministrazione delle capsule con un po'di cibo, poiché anche questo ha dimostrato di ridurre la comparsa di nausea e vomito (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti in trattamento concomitante con morfina o analgesici oppioidi: sono raccomandati lassativi e attento monitoraggio della motilità intestinale. La prescrizione di lassativi può essere appropriata nei pazienti con storia pregressa di stitichezza.

Questo medicinale contiene sorbitolo, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere capsule di questo medicinale.

Durante il trattamento deve essere effettuato un rigoroso monitoraggio ematologico (determinazione dei livelli di emoglobina e conta di leucociti, neutrofili e piastrine il giorno di ogni nuova somministrazione).

Il dosaggio deve essere stabilito sulla base del quadro ematologico.
- In presenza di una conta di neutrofili inferiore a 1.500/mm^3 e/o di una conta piastrinica inferiore a 100.000/mm^3, il trattamento deve essere ritardato fino alla normalizzazione del quadro ematologico.
- Per l'incremento della dose da 60 a 80 mg/m^2 alla settimana, dopo la terza somministrazione: vedere paragrafo 4.2.

Se durante la terapia alla dose di 80 mg/m^2, la conta dei neutrofili dovesse risultare inferiore a 500/mm^3 o compresa tra 500 e 1.000/mm^3 in più di un controllo, ritardare il trattamento fino alla normalizzazione del quadro ematologico.
Oltre a ritardare la somministrazione deve essere anche ridotta la dose a 60 mg/m^2 alla settimana. Sarà possibile incrementare nuovamente la dose da 60 mg/m^2 a 80 mg/m^2 alla settimana (vedere paragrafo 4.2).

Durante studi clinici in cui il trattamento era iniziato con 80 mg/m^2, alcuni pazienti hanno sviluppato eccessive complicanze neutropeniche incluse quelle con uno scarso *performance status*. Si raccomanda pertanto la dose iniziale di 60 mg/m^2 da aumentare ad 80 mg/m^2 se la dose è tollerata secondo quanto indicato nel paragrafo 4.2.

Se il paziente presenta segni o sintomi indicativi di infezione, deve essere condotta un'indagine tempestiva.

Speciali precauzioni d'impiego
Deve essere usata particolare cautela in caso di prescrizione a pazienti:
- con anamnesi di cardiopatia ischemica (vedere paragrafo 4.8).
- con uno scarso *performance status*.

VINORELBINA DOC non deve essere somministrato in concomitanza a radioterapia quando l'area interessata include il fegato.

Questo medicinale è specificatamente controindicato con il vaccino della febbre gialla e l'utilizzo concomitante con altri vaccini vivi attenuati non è raccomandato (vedere paragrafo 4.3).

Deve essere usata cautela nell'utilizzo di VINORELBINA DOC in combinazione con forti inibitori o induttori di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5) mentre non è raccomandato l'utilizzo concomitante con fenitoina (come tutti i citotossici) e con itraconazolo (come tutti gli altri alcaloidi della vinca).

Vinorelbina per somministrazione orale è stata studiata in pazienti con patologia epatica alle seguenti dosi:
- 60 mg/m² in 7 pazienti con patologia epatica lieve (bilirubina < 1,5 x ULN, e ALT e/o AST tra 1,5 e 2,5 x ULN);
- 50 mg/m² in 6 pazienti con patologia epatica moderata (bilirubina tra 1,5 e 3 x ULN, indipendentemente dai livelli di ALT e AST).

La sicurezza e la farmacocinetica della vinorelbina non sono cambiate in questi pazienti ai dosaggi testati.

Vinorelbina per somministrazione orale non è stata studiata in pazienti con grave patologia epatica, pertanto l'uso in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Poiché vi è un basso livello di escrezione renale, non vi è alcuna giustificazione farmacocinetica per ridurre la dose di VINORELBINA DOC in pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante controindicato
Vaccino per la febbre gialla: rischio di patologia sistemica fatale da vaccino, come con tutti i citotossici (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato
Vaccini vivi attenuati (per il vaccino della febbre gialla, vedere uso concomitante controindicato): rischio di patologia sistemica, eventualmente fatale, come con tutti i citotossici. Il rischio è aumentato nei soggetti già immunodepressi a causa della loro patologia preesistente. Si raccomanda di utilizzare, se disponibile, un vaccino inattivato (p.es. poliomielite) (vedere paragrafo 4.4).
Fenitoina: come con tutti i citotossici, rischio di esacerbazione delle convulsioni a seguito della riduzione dell'assorbimento gastrointestinale di fenitoina causato dal farmaco citotossico o rischio di aumento della tossicità o perdita di efficacia del farmaco citotossico a seguito dell'aumento del metabolismo epatico causato dalla fenitoina.
Itraconazolo: come con tutti gli alcaloidi della vinca, aumentata neurotossicità degli alcaloidi della vinca a seguito della riduzione del loro metabolismo epatico.

Uso concomitante da tenere in considerazione
Cisplatino: non si è verificata alcuna mutua interazione farmacocinetica combinando vinorelbina con cisplatino nel corso di parecchi cicli di trattamento. Tuttavia, l'incidenza di granulocitopenia connessa all'uso di vinorelbina in associazione con cisplatino è più elevata rispetto a quella connessa all'utilizzo di vinorelbina da sola.
Mitomicina C: aumentato rischio di broncospasmo e di dispnea; in rari casi è stata osservata una polmonite interstiziale.
Ciclosporina, tacrolimus: immunosoppressione eccessiva con rischio di linfoproliferazione.

Poiché gli alcaloidi della vinca sono noti come substrati per la glicoproteina-P e in assenza di uno studio specifico, è richiesta particolare cautela quando si associa VINORELBINA DOC con forti modulatori di questo trasportatore di membrana.

La combinazione di VINORELBINA DOC con altri farmaci con nota tossicità al midollo osseo è probabile che aggravi gli effetti avversi mielodepressivi.

Non è stata osservata nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa quando si associa vinorelbina con diversi altri agenti chemioterapici (paclitaxel, docetaxel, capecitabina e ciclofosfamide somministrata per via orale).

Poiché il citocromo CYP3A4 è principalmente coinvolto nel metabolismo di vinorelbina, l'associazione con potenti inibitori di questo isoenzima (ad es. antifungini azolici come ketoconazolo e itraconazolo) può aumentare le concentrazioni plasmatiche di vinorelbina mentre la combinazione con potenti induttori di questo isoenzima (es. rifampicina, fenitoina) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di vinorelbina.

Farmaci antiemetici come gli antagonisti 5HT3 (ad es. ondansetron, granisetron) non modificano la farmacocinetica di vinorelbina capsule molli (vedere paragrafo 4.4).

Uno studio clinico di fase I suggerisce un incremento dell'incidenza di neutropenia di grado 3/4 quando vinorelbina viene somministrata endovena in associazione con lapatinib.
In questo studio la dose raccomandata di vinorelbina al giorno 1 e al giorno 8 era di 22,5 mg/m^2 in uno schema posologico di 3 settimane in associazione con una somministrazione giornaliera di 1.000 mg di lapatinib. Questo tipo di associazione deve essere somministrato con cautela.

Trattamento anticoagulante: come con tutti i citotossici, deve essere aumentata la frequenza del monitoraggio dell'INR (International Normalized Ratio) a causa delle possibili interazioni tra anticoagulanti orali e l'aumentata variabilità della coagulazione in pazienti oncologici.

Il cibo non modifica la farmacocinetica della vinorelbina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di vinorelbina nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno dimostrato embriotossicità e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati degli studi sugli animali e dell'azione farmacologica del medicinale, vi è un potenziale rischio di anomalie embrionali e fetali.
Pertanto, VINORELBINA DOC non deve essere utilizzato durante la gravidanza, a meno che il beneficio individuale atteso non superi chiaramente i rischi potenziali.
In caso di gravidanza durante il trattamento, la paziente deve essere informata dei rischi per il nascituro e monitorata con attenzione. Deve essere considerata la possibilità di una consulenza genetica.

Donne potenzialmente fertili
Le donne potenzialmente fertili devono usare un efficace metodo contraccettivo durante il trattamento e fino a tre mesi dopo il trattamento.

Allattamento
Non è noto se vinorelbina sia escreta nel latte materno. L'escrezione di vinorelbina nel latte non è stata valutata negli studi sugli animali. Non si può escludere un rischio per il lattante, pertanto l'allattamento al seno deve essere interrotto prima di iniziare la terapia con VINORELBINA DOC (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità
Si consiglia agli uomini trattati con VINORELBINA DOC di non procreare durante il trattamento e fino ad un minimo di 3 mesi dopo il termine del trattamento. Prima del trattamento deve essere consigliata la conservazione dello sperma, a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta al 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, ma sulla base del profilo farmacodinamico, la vinorelbina non influenza la capacità di guidare ed utilizzare macchinari. In ogni caso, è necessario che i pazienti trattati con vinorelbina prestino attenzione considerando alcuni effetti indesiderati del farmaco, vedere paragrafo 4.8.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza globale degli effetti indesiderati è stata determinata dagli studi clinici effettuati su 316 pazienti (132 pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule e 184 pazienti con carcinoma mammario) che sono stati trattati con vinorelbina secondo il regime posologico raccomandato (prime 3 somministrazioni a 60 mg/m^2/settimana seguite da 80 mg/m^2/settimana).
Le reazioni avverse segnalate sono riportate di seguito, in base alla Classificazione per Sistemi e Organi e alla frequenza.

Ulteriori reazioni avverse, derivate dall'esperienza post marketing sono state aggiunte, in accordo alla Classificazione MedDRA, con frequenza Non nota.

Le reazioni sono state descritte utilizzando i criteri comuni di tossicità NCI.

Molto comune ≥1/10
Comune ≥1/100, <1/10
Non comune ≥1/1.000, <1/100
Raro ≥1/10.000, <1/1.000
Molto raro <1/10.000
Non nota Segnalazioni post-marketing

Effetti indesiderati riportati con vinorelbina capsule molli:

Esperienza pre-marketing:
Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state: depressione del midollo osseo con neutropenia, anemia e trombocitopenia, tossicità gastrointestinale con nausea, vomito, diarrea, stomatite e stipsi, Stanchezza e febbre sono inoltre state segnalate molto comunemente.

Esperienza post-marketing:

Vinorelbina capsule molli è utilizzata in monoterapia o in combinazione con altri agenti chemioterapici quali cisplatino o capecitabina.
Le classi per sistemi e organi più frequentemente coinvolte durante l'esperienza post-marketing sono: "Patologie del sistema emolinfopoietico", "Patologie gastrointestinali" e "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione". Queste informazioni sono coerenti con l'esperienza pre-marketing.

Infezioni ed infestazioni

Molto comune: Infezioni batteriche, virali o micotiche senza neutropenia a diversa localizzazione G1-4: 12,7%; G3-4: 4,4%

Comune: Infezioni batteriche, virali o micotichederivanti da depressione del midollo osseo e/o compromissione del sistema immunitario (infezioni da neutropenia) sono generalmente reversibili con un trattamento appropriato.
Infezione neutropenica: G3-4: 3,5%

Non nota: Sepsi neutropenica;
Setticemia complicata e a volte fatale.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: Depressione midollare che si manifesta principalmente in neutropenia G1-4: 71.5 %; G3: 21.8 %; G 4: 25.9%, è reversibile ed è la dose che limita la tossicità.
Leucopenia G1-4: 70.6 %; G3: 24.7 %; G4: 6 %,
Anemia G1-4: 67.4 %; G3-4: 3.8 %,
Trombocitopenia G1-2: 10.8 %,

Comune: G4 Neutropenia associata a febbre oltre i 38 °C, compresa neutropenia febbrile: 2.8 %.

Disordini del metabolismo e della nutrizione

Non nota: Grave iponatriemia

Disturbi psichiatrici

Comune: Insonnia: G1-2: 2.8%

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Disturbi neurosensoriali G1-2: 11.1 % in genere limitati alla perdita dei riflessi tendinei e non frequentemente gravi.

Comune: Disturbi neuromotori G1-4: 9.2%: G3-4: 1.3%.
Cefalea: G1-4: 4.1%, G3-4: 0.6%.
Capogiri: G1-4: 6%; G3-4: 0.6%.
Disturbi del gusto: G1-2: 3.8%.

Non comune: Atassia grado 3: 0.3%.

Non nota: Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile.

Patologie dell'occhio

Comune: Disturbi visivi G1-2: 1.3%

Patologie cardiache

Non comune: Insufficienza cardiaca e disritmia cardiaca

Non nota: Infarto del miocardio in pazienti con anamnesi di malattie cardiache o fattori di rischio cardiaco.

Patologie vascolari

Comune: Ipertensione G1-4: 2.5%; G3-4: 0.3%;
Ipotensione: G1-4: 2.2%; G3-4: 0.6%

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Dispnea G1-4: 2.8%; G3-4: 0.3%.
Tosse: G1-2: 2.8%

Non nota: Embolia polmonare.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: Nausea G1-4: 74.7%; G3-4: 7.3%;
Vomito: G1-4: 54.7%; G 3-4: 6.3%; trattamento di supporto come con gli antagonisti del 5HT3 (ondansetron) può ridurre l'insorgenza di nausea e vomito (vedere paragrafo 4.4);
Diarrea: G1-4: 49.7 %; G3-4: 5.7%;
Anoressia: G1-4: 38.6%; G 3-4: 4.1%.
Stomatite: G1-4:10.4 %; G3-4: 0.9%,
Dolore addominale: G1-4: 14.2%,
Stipsi: G1-4: 19%; G3-4: 0.9% La prescrizione di lassativi può essere indicata in pazienti con anamnesi pregressa di stipsi e/o che hanno ricevuto un concomitante trattamento con analgesici oppioidi (vedere paragrafo 4.4);
Disturbi gastrici: G1-4: 11.7%,

Comune: Esofagite: G1-3: 3.8%; G3: 0.3%,

Disfagia: G1-2: 2.3%
Non comune: Ileo paralitico G3-4: 0,9% [eccezionalmente fatale]. Il trattamento può essere ripreso dopo il recupero della normale motilità intestinale.
Non nota: Sanguinamento gastrointestinale

Patologie epatobiliari
Comune: Disturbi epatici: G1-2: 1.3%

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Molto comune: Alopecia generalmente di natura lieve G1-2: 29.4% può manifestarsi.
Comune: Reazioni cutanee G1-2: 5.7%

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivoComune: Artralgia, compreso il dolore della mascella,
Mialgia: G1-4: 7 %, G3-4: 0.3%

Patologie renali e urinarie
Comune: Disuria G1-2: 1.6%
Altri disturbi urogenitali G1-2: 1.9%

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione
Molto comune: Affaticamento/malessere G1-4: 36.7 %; G3-4: 8.5 %;
Febbre G1-4: 13.0%, G3-4: 12.1%
Comune: Dolore, compreso quello nella sede del tumore G1-4: 3.8%, G3-4: 0.6%.
Brividi: G1-2: 3.8%

Esami diagnostici
Molto comune: Perdita di peso G1-4: 25%, G3-4: 0.3%
Comune: Aumento di peso G1-2: 1.3%

Effetti indesiderati associati a vinorelbina, concentrato per soluzione per infusione
Sono stati osservati alcuni effetti indesiderati con vinorelbina, concentrato per soluzione per infusione durante l'esperienza pre- e post- marketing, che non sono stati segnalati con vinorelbina capsule molli.

Per completezza di informazione e per favorire la sicurezza di impiego di VINORELBINA DOC capsule molli, questi effetti sono elencati di seguito:

Effetti indesiderati associati a vinorelbina, concentrato per infusione
Sono stati osservati alcuni effetti indesiderati con vinorelbina concentrato per infusione durante l'esperienza pre- e post-marketing che non sono stati segnalati con vinorelbina capsule molli.

Per completezza di informazione e per favorire la sicurezza di impiego di VINORELBINA DOC capsule molli, questi effetti sono elencati di seguito:

Infezioni ed infestazioni
Non comune: Setticemia (molto raramente fatale)

Disturbi del sistema immunitario
Non nota: Reazioni allergiche sistemiche come anafilassi, shock anafilattico o reazioni di tipo anafilattoide.

Patologie endocrine
Non nota: inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)

Patologie vascolari
Non comune: Vampate e freddo alle estremità
Raro: Grave ipotensione, collasso

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune: Broncospasmo può verificarsi come con gli altri alcaloidi della vinca.
Raro: Pneumopatia interstiziale è stata segnalata in particolare nei pazienti trattati con vinorelbina in associazione con mitomicina

Patologie gastrointestinali
Raro: Pancreatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non nota: Iperpigmentazione cutanea (iperpigmentazione striata del tessuto sovrastante le vene)

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
Il sovradosaggio con VINORELBINA DOC capsule molli potrebbe causare ipoplasia midollare, che a volte può essere associata a infezione, febbre, ileo paralitico e disturbi epatici.

Procedure d'emergenza
Se ritenuto necessario dal medico devono essere avviate le misure generali di supporto insieme a trasfusioni di sangue, fattori di crescita e terapia antibiotica ad ampio spettro.
Si raccomanda un attento monitoraggio della funzione epatica.

Antidoto
Non esiste alcun antidoto conosciuto per il sovradosaggio di vinorelbina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Alcaloidi della vinca e analoghi, Codice ATC: L01CA04

Meccanismo d'azione
VINORELBINA DOC è un farmaco antineoplastico della famiglia degli alcaloidi della vinca ma, al contrario di tutti gli altri alcaloidi della vinca, la porzione catarantina della vinorelbina è stata modificata strutturalmente. A livello molecolare, agisce sull'equilibrio dinamico della tubulina nell'apparato dei microtubuli della cellula. Vinorelbina inibisce la polimerizzazione della tubulina e si lega preferenzialmente ai microtubuli mitotici, mentre agisce sui microtubuli assonali solo ad alte concentrazioni. In confronto alla vincristina, l'induzione della spiralizzazione della tubulina è minore. VINORELBINA DOC arresta la mitosi in fase G2-M, con conseguente morte cellulare in interfase o nella mitosi successiva.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di vinorelbina nella popolazione pediatrica non sono state ancora stabilite. I dati clinici provenienti da due studi di fase II con vinorelbina per via endovenosa in 33 e 46 pazienti pediatrici con tumori solidi ricorrenti, tra cui rabdomiosarcoma, altri sarcomi dei tessuti molli, sarcoma di Ewing, liposarcoma, sarcoma sinoviale, fibrosarcoma, cancro del sistema nervoso centrale, osteosarcoma e neuroblastoma, a dosi da 30 a 33,75 mg/m^2 D1 e D8 ogni 3 settimane, o una volta alla settimana per 6 settimane ogni 8 settimane, non hanno mostrato significativa attività clinica. Il profilo di tossicità è risultato simile a quello riportato nei pazienti adulti (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici della vinorelbina sono stati determinati nel sangue.

Assorbimento
Dopo somministrazione orale, vinorelbina è rapidamente assorbita e il Tmax viene raggiunto fra 1,5 e 3 ore con una concentrazione ematica massima (Cmax) di circa 130 ng/ml alla dose di 80 mg/m^2.
La biodisponibilità assoluta è di circa il 40% senza alcuna alterazione dell'esposizione in seguito ad assunzione concomitante di cibo.

La somministrazione orale di vinorelbina alla dose di 60 e 80 mg/m^2 determina un'esposizione ematica paragonabile a quella ottenuta con la somministrazione endovenosa rispettivamente di 25 e 30 mg/m^2.

L'esposizione ematica alla vinorelbina aumenta proporzionalmente con la dose fino a 100 mg/m^2.
La variabilità interindividuale dell'esposizione è simile dopo somministrazione per via orale e endovenosa.

Distribuzione
Il volume di distribuzione allo stato stazionario è elevato, in media 21,2 l/kg (range: 7,5 – 39,7 l/kg) che indica un'ampia distribuzione nei tessuti.
Il legame con le proteine plasmatiche è debole (13,5%), mentre vinorelbina si lega fortemente alle cellule ematiche, specialmente alle piastrine (78%).

Si è osservata una significativa captazione di vinorelbina nel polmone, come risulta da biopsie polmonari che mostrano concentrazioni fino a 300 volte superiori a quelle sieriche. Non è stata evidenziata vinorelbina nel sistema nervoso centrale.

Biotrasformazione
Tutti i metaboliti di vinorelbina sono prodotti dall'isoforma CYP3A4 del citocromo P450, eccetto 4-Odiacetilvinorelbina, che probabilmente si forma dall'azione delle carbossilesterasi.
4-Odiacetilvinorelbina è l'unico metabolita attivo e il principale osservato nel sangue.
Non sono stati rilevati coniugati sulfonici o glucuronici.

Eliminazione
L'emivita media di vinorelbina è di circa 40 ore. La clearance nel sangue è elevata, si avvicina al flusso ematico epatico, ed è 0,72 $l/h/kg^{-1}$ (range: 0,32-1,26 $l/h/kg^{-1}$).

L'eliminazione renale è bassa (< 5% della dose somministrata) e consiste principalmente nel prodotto immodificato. L'escrezione biliare è la principale via di eliminazione sia di vinorelbina immodificata, che è il principale composto recuperato, sia dei suoi metaboliti.

Gruppi speciali di pazienti
Compromissione renale ed epatica:
Gli effetti di disfunzioni renali sulla farmacocinetica di vinorelbina non sono stati studiati. Tuttavia, considerando la modesta eliminazione renale di vinorelbina, la riduzione della dose in presenza di ridotta funzionalità renale non è indicata.

La farmacocinetica di vinorelbina somministrata per via orale non è modificata in seguito alla somministrazione di 60 mg/m^2 in 7 pazienti con patologia epatica lieve (bilirubina < 1,5xULN, e ALT e/o AST da 1,5 a 2,5 x ULN) e di 50 mg/m^2 in 6 pazienti con insufficienza epatica moderata (bilirubina da 1,5 a 3 x ULN, indipendentemente dai livelli di ALT e AST). La sicurezza e la farmacocinetica di vinorelbina non è risultata modificata in questi pazienti alle dosi testate.

Non sono disponibili dati relativi a pazienti con patologia epatica grave, pertanto il trattamento con VINORELBINA DOC **non è raccomandato** in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Pazienti anziani
Uno studio con vinorelbina per via orale in pazienti anziani (≥ 70 anni) con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ha dimostrato che la farmacocinetica di vinorelbina non è influenzata dall'età. Comunque, poiché i pazienti anziani sono fragili, si deve usare cautela quando si aumenta la dose di VINORELBINA DOC (vedere paragrafo 4.2).

Correlazione farmacocinetica /farmacodinamica
È stata dimostrata una forte relazione diretta tra esposizione ematica e la deplezione dei valori di leucociti o di polimorfonucleati PMN.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Vinorelbina induce danni ai cromosomi, ma non risulta essere mutagena al Test di Ames. Si presume che vinorelbina possa causare effetti mutageni nell'uomo (induzione di aneuploidia e poliploidia).
In studi di tossicità riproduttiva nell'animale, vinorelbina è risultata embrio-feto-letale e teratogena.

Alle dosi massime tollerate nel cane non si sono evidenziati effetti emodinamici imputabili a vinorelbina, mentre si sono osservati alcuni disturbi minori e non significativi della ripolarizzazione, come con altri alcaloidi della vinca. Nei primati trattati con dosi ripetute di vinorelbina per più di 39 settimane, non si sono osservati effetti sul sistema cardiovascolare.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:
Polietilen glicole 400
Polisorbato 80 (E433)
Acqua depurata

Capsula (guscio):
Gelatina 160
Sorbitolo liquido parzialmente disidratato (E420)
Titanio diossido (E171)
Acqua purificata
Ferro ossido giallo (E172) (per VINORELBINA DOC capsule da 20 mg e 80 mg)
Ferro ossido rosso (E172) (per VINORELBINA DOC capsule da 30 mg).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola di cartone contenente un blister in PVC / PVDC Al con strato di carta di sicurezza a prova di bambino oppure un blister Al/Al
Confezione: 1 o 4 blister contenenti 1 capsula molle ciascuno.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici srl
Via Turati 40,
20121 Milano, Italia

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

046717017 - "20 mg Capsule Molli" 1 Capsula In Blister Pvc/Pvdc-Al
046717029 - "20 mg Capsule Molli" 4 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al
046717031- "30 mg Capsule Molli" 1 Capsula In Blister Pvc/ Pvdc-Al
046717043 - "30 mg Capsule Molli" 4 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al
046717056 - "80 mg Capsule Molli" 1 Capsula In Blister Pvc/Pvdc-Al
046717068 - "80 mg Capsule Molli" 4 Capsule In Blister Pvc/Pvdc-Al
046717070 - "20 mg Capsule Molli" 1 Capsula In Blister Al/Al
046717082 - "20 mg Capsule Molli" 4 Capsule In Blister Al/Al
046717094 - "30 mg Capsule Molli" 1 Capsula In Blister Al/Al
046717106 - "30 mg Capsule Molli" 4 Capsule In Blister Al/Al
046717118 - "80 mg Capsule Molli" 1 Capsula In Blister Al/Al
046717120 - "80 mg Capsule Molli" 4 Capsule In Blister Al/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 marzo 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2023