

Norelbin®
(ditartarato de vinorelbina)
Bula para o profissional de saúde
Solução Injetável
10 mg/mL



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Norelbin®
(ditartarato de vinorelbina)

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÃO:

Solução injetável 50 mg: embalagem contendo 1 frasco-ampola com 5 mL de solução injetável 10 mg/mL.

USO ADULTO

USO INTRAVENOSO

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

COMPOSIÇÃO:

Cada 1 mL de solução injetável contém:

ditartarato de vinorelbina 13,85 mg*
água para injetáveis q.s.p 1 mL

* Cada 13,85 mg de ditartarato de vinorelbina equivalem à 10 mg de vinorelbina base.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) está indicado como agente único ou em quimioterapia combinada em:

- Câncer de pulmão de não pequenas células;
- Câncer de mama metastático.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

USO EM IDOSOS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Administração em idosos:

Um estudo sobre vinorelbina em pacientes idosos (≥ 70 anos) com câncer de pulmão de não pequenas células demonstrou que a idade não influi sobre a farmacocinética da vinorelbina. Embora a experiência clínica não tenha identificado diferenças relevantes em pessoas de idade avançada, não se pode descartar uma maior sensibilidade em algumas dessas pessoas.

Administração em crianças:

A segurança e eficácia não foram estabelecidas e a administração não é recomendada.

Insuficiência renal e hepática:

Os efeitos de insuficiência renal com depósitos de vinorelbina não foram relatados. No entanto, a redução da dose em casos de função renal diminuída não é indicada devido à baixa eliminação renal, portanto para pacientes com insuficiência da função renal, não há necessidade de ajuste da dose.

Em um primeiro estudo, foram relatados os efeitos de insuficiência hepática sobre a farmacocinética da vinorelbina. Este estudo foi realizado em pacientes com metástase hepática em virtude de câncer de mama, e concluiu-se que uma alteração no *clearance* médio de vinorelbina só foi observada quando mais que 75% do

fígado estava envolvido. Um estudo farmacocinético de Fase I com dose ajustada foi conduzido em pacientes neoplásicos com insuficiência hepática: 6 pacientes com insuficiência moderada (bilirrubina ≤ 2 x UNL e transaminase ≤ 5 x UNL) tratados com até 25 mg/m², e 8 pacientes com insuficiência grave (bilirrubina > 2 x UNL e/ou transaminase > 5 x UNL) tratados com até 20 mg/m². O *clearance* total médio nestes dois subconjuntos de pacientes foi semelhante àquele observado em pacientes com função hepática normal. No entanto, a farmacocinética de vinorelbina não se modifica em pacientes que apresentam insuficiência hepática grave ou moderada. Mantendo uma abordagem conservadora, sugere-se que a dose seja reduzida de 20mg/m² e os parâmetros hematológicos minuciosamente verificados em pacientes com insuficiência hepática grave, já que a dose máxima dada neste subconjunto de pacientes foi de 20 mg/m².

Referências Bibliográficas

- 1-Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The multicenter Italian Lung Cancer in Elderly Study (MILES). J. Natl cancer Inst. 2003;95(5): 362-72.
- 2-Robix L, Sorio R, Borsatti E, et al. Pharmacokinetics of vinorelbine in patients with liver metastases. Clin Pharmacol Ther. 1996; 59(1):32-40.
- 3- Kitzin JJ, Puozzo C, de Jonge MJ, et al. Mild to moderate liver dysfunction does not require dose reduction of oral or intravenous vinorelbine: results of a pharmacology study. Eur J. Cancer. 2010;46(2): 266-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Classe farmacoterapêutica: antineoplásico citotóxico pertencente à família dos alcaloides da vinca. Código ATC: L01CA04 (L-antineoplásico e imunomodulador).

Norelbin[®] (ditartarato de vinorelbina) é um agente antineoplásico citotóxico pertencente à família dos alcaloides da vinca, mas diferentemente de outros alcaloides da vinca, a unidade catarantina da vinorelbina foi modificada estruturalmente. Em nível molecular, a vinorelbina age no equilíbrio dinâmico da tubulina no conjunto de microtúbulos da célula. Inibe a polimerização de tubulina e se liga preferencialmente aos microtúbulos mitóticos e afeta os microtúbulos axonais em alta concentração. A atividade de enrolamento da tubulina é mais baixa do que a da vincristina.

A vinorelbina bloqueia a mitose na fase G₂ + M provocando a morte celular em interfase ou na mitose seguinte.

A eficácia e segurança de Norelbin[®] (ditartarato de vinorelbina) não foram estabelecidas na população pediátrica. Dados clínicos de 2 estudos de Fase II (braço único) com vinorelbina solução para infusão em 33 e 46 pacientes pediátricos com tumores sólidos recorrentes incluindo: rabdomyosarcoma, sarcomas de partes moles, sarcomas de *Ewings*, lipossarcomas, sarcomas sinoviais, fibrossarcomas, câncer do sistema nervoso central, osteossarcomas e neuroblastomas nas doses de 30 ou 33,75 mg/m² nos dias 1 e 8 a cada 3 semanas ou uma vez por semana por 6 semanas a cada 8 semanas não mostrou eficácia clínica significativa. O perfil de toxicidade foi similar ao reportado em pacientes adultos (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos de vinorelbina foram avaliados no sangue.

Distribuição

O volume de distribuição da vinorelbina no estado de equilíbrio é alto, em média 21,2 L.kg⁻¹ (intervalo de 7,5-39,7 L.kg⁻¹), o que indica uma extensa distribuição tecidual.

A ligação com proteínas plasmáticas é baixa (13,5%). A vinorelbina se liga intensamente com as células sanguíneas, em especial, com as plaquetas (78%). Quantidades extensas de vinorelbina entram nos tecidos pulmonares como mostrado pela relação média de concentração no tecido/plasma encontrada a partir de biópsia pulmonar cirúrgica, que é superior a 300. A vinorelbina não foi encontrada no sistema nervoso central.

Biotransformação

Todos os metabólitos da vinorelbina são formados pelo citocromo P450 isoforma CYP3A4, exceto para o 4-O-deacetil-vinorelbina que parece ser formado pelas carboxiesterases. O 4-O-deacetil-vinorelbina é o único metabólito ativo e o principal metabólito encontrado no sangue. O metabolismo da vinorelbina não envolve conjugados de sulfato ou glucuronídeo.

Eliminação

A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 40 horas.

O *clearance* sanguíneo é alto, similar ao fluxo sanguíneo hepático, e é $0,72 \text{ L.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ (faixa de $0,32 - 1,26 \text{ L.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$).

A eliminação renal é baixa (<20% da dose intravenosa administrada) e é encontrada principalmente na forma inalterada. A excreção biliar é a principal via de eliminação dos metabólitos e vinorelbina inalterada (principal composto encontrado).

Populações especiais

Pacientes com insuficiência renal e hepática

Embora o impacto da insuficiência renal sobre a eliminação da vinorelbina não tenha sido estudado, não há motivo para reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal, pois esta é uma via pouco importante de eliminação da vinorelbina.

O efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética da vinorelbina foi inicialmente estudada em pacientes com metástases hepáticas de câncer de mama. Este estudo concluiu que uma alteração do *clearance* só ocorreu quando a invasão do fígado era superior a 75%. Também foi conduzido um estudo Fase I em pacientes com insuficiência hepática: 6 com insuficiência moderada (bilirrubina no soro ≤ 2 vezes a ULN e transaminases ≤ 5 vezes a ULN) tratados com a dose máxima de 25 mg/m^2 e 8 com insuficiência grave (bilirrubina no soro > 2 vezes a ULN e/ou transaminases > 5 vezes a ULN) tratados com a dose máxima de 20 mg/m^2 . O *clearance* total desses pacientes foi semelhante a de pacientes com função hepática normal e indicou que a farmacocinética da vinorelbina não se alterou na insuficiência hepática, independentemente de sua extensão. Porém, como precaução, recomenda-se que a dose seja reduzida para 20 mg/m^2 e que os índices hematológicos sejam cuidadosamente monitorados em pacientes com insuficiência hepática grave.

Pacientes idosos

Um estudo da administração da vinorelbina oral a pacientes idosos (> 70 anos de idade) com CPNPC mostrou que a idade não tem influência na farmacocinética da vinorelbina. Porém, tendo em vista a fragilidade de pacientes idosos, é necessária cautela quando as doses de Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) são aumentadas (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Relação entre farmacocinética e farmacodinâmica:

Foi demonstrada uma forte relação entre a exposição sanguínea da vinorelbina e a redução de leucócitos ou neutrófilos.

Dados de Segurança pré-clínicos

- Potencial mutagênico e carcinogênico

A vinorelbina causa lesão cromossômica, mas não foi considerada mutagênica no teste Ames.

É reconhecido que ditartarato de vinorelbina pode causar efeitos mutagênicos (indução de aneuploidia e poliploidia) em seres humanos.

Estudos de toxicidade reprodutiva

Estudos de reprodução animal demonstraram que ditartarato de vinorelbina foi letal ao embrião e ao feto e causou efeitos teratogênicos.

Segurança farmacológica

Não foram constatados efeitos hemodinâmicos em cães que receberam vinorelbina na dose máxima tolerada: foram observados apenas distúrbios desprezíveis de repolarização, já observados em outros alcaloides da vinca testados. Não foram constatados efeitos sobre o sistema cardiovascular em primatas que receberam doses repetidas de ditartarato de vinorelbina por 39 semanas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida a vinorelbina ou outros alcaloides da vinca, ou a qualquer outro constituinte da formulação;
- Contagem de neutrófilos $< 1.500 / \text{mm}^3$ ou infecção grave atual ou recente (nas últimas 2 semanas);
- Contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$
- Gravidez;
- Lactação (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);
- Em associação com vacina contra febre amarela;

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências especiais

Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) deve ser administrado sob a supervisão de um médico experiente no uso de quimioterapia.

Como a inibição do sistema hematopoiético é o risco principal associado ao Norelbin® (ditartarato de vinorelbina), o monitoramento hematológico cuidadoso deve ser realizado antes de qualquer nova injeção (determinação do nível de hemoglobina e dos leucócitos, contagem de neutrófilos e de plaquetas no dia de cada nova administração). A reação adversa dose-limitante é principalmente neutropenia. Esse efeito não é cumulativo, tendo seu limite mais baixo entre 7 e 14 dias após a administração e é rapidamente reversível dentro de 5 a 7 dias.

Caso a contagem de neutrófilos seja inferior a $1.500/\text{mm}^3$ e/ou a contagem das plaquetas seja inferior a $100.000/\text{mm}^3$, o tratamento deverá ser adiado até o restabelecimento dos parâmetros.

Caso o paciente apresente sinais ou sintomas sugestivos de infecção, deve-se investigar imediatamente.

Precauções especiais de utilização

Deve-se tomar precauções especialmente ao prescrever para pacientes com história de enfermidade cardíaca isquêmica (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

A farmacocinética de Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) não se modifica em pacientes que apresentem insuficiência hepática moderada ou grave. Para o ajuste da dose nesse grupo específico de pacientes, vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

Como há um baixo nível de excreção renal, não há nenhuma justificativa farmacocinética para redução da dose de Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) em pacientes com insuficiência renal (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) não deve ser administrado concomitantemente com radioterapia, caso o campo de tratamento inclua o fígado.

O uso deste medicamento com vacinas vivas atenuadas não é recomendado (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES - VACINA DA FEBRE AMARELA).

É necessária precaução ao combinar Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) e inibidores ou indutores fortes de CYP3A4. Por esse motivo a combinação deste medicamento com fenitoína, fosfenitoína, itraconazol, cetoconazol ou posaconazol não é recomendada (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Qualquer contato acidental com os olhos deve ser evitado. Risco de irritação grave e até de ulceração da córnea caso a solução seja aspergida sob pressão. Lavar imediatamente os olhos com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), caso ocorra qualquer contato.

Recomenda-se cautela especial com pacientes japoneses, pois com frequência são relatados casos de doença pulmonar intersticial nessa população.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Gravidez:

Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Não existem dados sobre a utilização da vinorelbina durante a gestação em humanos. Em estudos em animais, a vinorelbina foi embriotóxica e teratogênica (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínicos).

Baseado nos estudos em animais e na ação farmacológica do medicamento, existe risco potencial para anormalidades embriogênicas e fetais.

Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) não deve ser utilizado durante a gestação, a menos que o benefício individual exceda o risco potencial.

Se a paciente engravidar durante o tratamento, ela deve ser informada sobre os riscos para o feto e deve ser monitorada cuidadosamente. A possibilidade de aconselhamento genético também deve ser considerada.

Mulheres em idade fértil:

Mulheres em idade fértil deverão utilizar uma contracepção eficaz durante o tratamento e 3 meses após o término do tratamento.

Lactação:

Não se sabe se ditartarato de vinorelbina é excretado no leite materno humano. A excreção de Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) no leite não foi estudada em estudos animais. Risco na amamentação não pode ser excluído, portanto, a amamentação deve ser interrompida antes de iniciar o tratamento com o Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Fertilidade:

Homens tratados com Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) devem ser orientados a não conceberem filhos durante e até 3 meses após o tratamento. Antes do tratamento é recomendado que o esperma seja estocado devido ao risco irreversível de infertilidade com o tratamento com vinorelbina.

Efeitos na habilidade de dirigir e usar máquinas

Não há estudos sendo realizados sobre os efeitos da capacidade de conduzir e utilizar máquinas, mas com base no perfil farmacodinâmico vinorelbina não afeta estas atividades. No entanto, cautela é necessária em pacientes tratados com vinorelbina devido aos eventos adversos este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**INTERAÇÕES COMUNS A TODOS OS CITOTÓXICOS****Uso concomitante não recomendado (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)**

+ Vacinas de vírus vivo atenuada (vide item 4. CONTRAINDICAÇÃO - Uso concomitante contraindicado para vacina da febre amarela): risco de enfermidade de vacina generalizada, possivelmente fatal. Este risco é aumentado em pacientes já imunodeprimidos por sua doença latente. Recomenda-se o uso de vírus inativado quando for o caso (poliomielite).

+ fenitoína (e por extrapolação, fosfenitoína): risco de convulsões resultantes da redução da absorção digestiva da fenitoína isoladamente, devido a citotoxicidade ou perda de eficácia do agente citotóxico devido ao aumento do metabolismo hepático pela fenitoína ou fosfenitoína.

Precauções necessárias para uso concomitante

+ Antagonistas da Vitamina K: risco aumentado de trombose e hemorragia na doença tumoral. Adicionalmente, possível interação entre os antagonistas da vitamina K e quimioterapia. Monitoramento mais frequente do INR.

+ Macrolídeos (claritromicina, eritromicina, telitromicina): risco aumentado de toxicidade do agente antimitótico, pela redução do metabolismo hepático pela claritromicina, eritromicina e telitromicina. Deve ser realizado monitoramento clínico e laboratorial cuidadoso. Se possível utilizar outro antibiótico.

+ cobicistate: aumento da neurotoxicidade do antimitótico devido a uma redução no seu metabolismo hepático pelo cobicistate. Deve ser realizado monitoramento clínico e possível ajuste da dose do agente antimitótico.

Uso concomitante a ser considerado

+ Imunossupressores (ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus): imunossupressão excessiva com risco de síndrome linfoproliferativa.

INTERAÇÕES ESPECÍFICAS COM ALCALOIDES DA VINCA**Uso concomitante não recomendado (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)**

+ itraconazol, posaconazol, cetoconazol: aumento da neurotoxicidade de agentes antimetabólicos devido à redução do metabolismo hepático pelo itraconazol, cetoconazol ou posaconazol.

Uso concomitante exigindo precauções

+ Inibidores da protease: aumento da toxicidade do agente antimetabólico devido à redução do metabolismo hepático causado pelo inibidor da protease. Cuidadoso monitoramento clínico e possível ajuste da dose do agente antimetabólico.

Uso concomitante a ser considerado

+ mitomicina C: risco de toxicidade pulmonar aumentada da mitomicina e dos alcaloides da vinca (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

+ alcaloides da vinca: como os alcaloides da vinca são conhecidos por serem substratos para a glicoproteína P e na ausência de estudos específicos, precaução é requerida quando Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) é utilizado com potentes moduladores do transporte de membrana.

INTERAÇÕES ESPECÍFICAS COM VINOELBINA

Como a CYP3A4 está principalmente envolvida no metabolismo da vinorelbina, a combinação com inibidores fortes desta isoenzima pode aumentar as concentrações de vinorelbina no sangue e a combinação com indutores fortes desta isoenzima pode diminuir as concentrações de vinorelbina no sangue (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A associação de Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) com outros medicamentos de reconhecida toxicidade da medula óssea, poderá exacerbar os efeitos adversos mielodepressivos.

Não existe qualquer interação farmacocinética mútua ao combinar Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) com cisplatina ao longo de vários ciclos de tratamento. No entanto, a incidência de granulocitopenia associada com o uso de Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) em combinação com cisplatina é maior quando comparado ao uso de Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) como agente único.

Em um estudo clínico Fase I que avaliou a combinação de vinorelbina IV com lapatinibe foi sugerido aumento na incidência de neutropenia grau 3/4. Neste estudo foi recomendado que a dose de vinorelbina IV fosse 22,5 mg/m² nos dias 1 e 8 a cada 3 semanas em combinação com 1.000 mg de lapatinibe administrado diariamente. Este tipo de combinação deve ser administrado com cuidado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C), ao abrigo da luz.

Após preparo, a solução (concentrada ou diluída em soro fisiológico ou glicosado) pode ser conservada em frasco ampola de vidro por 24 horas, em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C).

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do produto: líquido límpido, incolor a levemente amarelado.

Depois de preparado este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa, apenas após a diluição apropriada.

A administração intratecal de Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) pode ser fatal.

Modo de Uso

Precaução especial para descarte e outros manuseios

O preparo e a administração de Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) devem ser realizados por pessoal capacitado. Deve-se usar proteção ocular conveniente, luvas descartáveis, máscara facial e avental descartável. Caso derrame ou haja extravasamento, deve-se limpar imediatamente.

Qualquer contato com os olhos deve ser rigorosamente evitado. Lavar abundantemente os olhos com solução de cloreto de sódio 0,9% caso ocorra o contato. Em caso de gotejamento acidental na pele, lavar com água em abundância e sabonete suave, e depois enxaguar bem por um longo período. Depois de preparadas, todas as superfícies expostas à substância devem ser devidamente limpas e mãos e face devem ser lavadas.

Não ocorre nenhuma interação conteúdo/recipiente entre Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) e o frasco de vidro neutro, a bolsa de PVC de acetato de polivinila ou o conjunto para infusão com tubos em PVC. Recomenda-se fazer a infusão de Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) em 6 a 10 minutos após a diluição em 20 a 50 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou em solução injetável de glicose 5%. Após a administração, a veia deve ser abundantemente lavada com pelo menos 250 mL de solução isotônica. A administração de Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) deve ser exclusivamente intravenosa. É muito importante certificar-se de que a cânula esteja colocada precisamente na veia antes de iniciar a infusão com Norelbin® (ditartarato de vinorelbina). Caso o medicamento extravase para os tecidos vizinhos durante a administração, poderá ocorrer intensa irritação local. Neste caso, a administração deverá ser interrompida imediatamente, a veia lavada com solução salina e aspirada com o máximo possível da substância extravasada. A dose restante deverá ser administrada em outro acesso venoso. A aplicação de calor moderado facilita a difusão da substância e aparentemente reduz o risco de celulite. Em caso de extravasamento, para reduzir o risco de flebite, glicocorticoides IV podem ser administrados imediatamente. Mulheres grávidas devem ser alertadas para evitar manipulação de agentes citotóxicos.

Antes de sua administração, as soluções para injeção devem ser inspecionadas visualmente para detectar eventual presença de partículas ou coloração.

Qualquer produto não usado ou dejetos deverão ser descartados segundo as exigências locais para resíduos perigosos.

Incompatibilidade

Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) não deve ser diluído em soluções alcalinas (risco de precipitação). Este medicamento não deve ser misturado com qualquer outro produto a não ser os mencionados acima.

Posologia

Recomenda-se a infusão de Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) em 6 a 10 minutos após a diluição em 20 a 50 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou em solução injetável de glicose 5%.

Após a administração, a veia deve ser devidamente lavada com, pelo menos, 250 mL de solução fisiológica.

Em monoterapia, a dose habitual é de 25 a 30 mg/m², administrada uma vez por semana.

Em quimioterapia de combinação, a dose usual (25 a 30 mg/m²) é geralmente mantida, ao passo que a frequência da administração é reduzida, por exemplo, dia 1 e 5 a cada 3 semanas ou dia 1 e 8 a cada 3 semanas de acordo com o protocolo do tratamento.

Administração em pacientes idosos

A experiência clínica não estabeleceu diferenças significativas em pacientes idosos, em termos de resposta, embora não seja possível excluir maior sensibilidade em alguns desses pacientes. A idade não altera a farmacocinética de vinorelbina.

Administração em pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética de ditartarato de vinorelbina não se modificou em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Contudo, como precaução, recomenda-se que a dose seja reduzida para 20 mg/m² e que os parâmetros hematológicos sejam monitorados em pacientes com insuficiência hepática grave (vide item 5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES e item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas).

Administração em pacientes com insuficiência renal

Tendo em vista que a excreção renal é baixa, não há justificativa farmacocinética para reduzir a dose de Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) em pacientes com insuficiência renal.

Administração em crianças

A segurança e eficácia não foram estudadas em crianças, e por isso a administração de Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) não está recomendada (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacodinâmicas).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas relatadas como casos não isolados estão listados por classe de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), em conformidade com a convenção sobre frequência do MedDRA e o sistema de classificação do órgão.

As reações adversas mais frequentemente relatadas são: depressão da medula óssea com neutropenia, anemia, distúrbios neurológicos, toxicidade gastrointestinal com náuseas, vômitos, estomatite e constipação, elevações transitórias dos testes da função hepática, alopecia e flebite local.

As reações adversas adicionais resultantes da experiência pós-comercialização e ensaios clínicos foram adicionadas de acordo com a classificação MedDRA com frequência desconhecida.

Informações detalhadas

As reações estão descritas usando a classificação da Organização Mundial da Saúde: (grau 1=G1; grau 2=G2; grau 3=G3; grau 4=G4; grau 1-4=G1-4; grau 1-2=G1-2; grau 3-4=G3-4).

Infecções e infestações

Comum: infecção bacteriana, viral ou fúngica em diferentes locais (respiratória, urinária, trato gastrointestinal) leves a moderadas em intensidade e em geral, reversíveis com o tratamento apropriado.

Incomuns: sepse grave às vezes com falência de outros órgãos; septicemia.

Muito rara: septicemia com complicações, e às vezes, fatal.
Desconhecida: neutropenia séptica; infecção neutropênica G3-4.

Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo

Muito comuns: depressão da medula óssea, resultando principalmente em neutropenia (G3: 24,3%; G4: 27,8%), reversível dentro de 5 a 7 dias e não cumulativa ao longo do tempo; Anemia (G3-4: 7,4%).
Comuns: trombocitopenia (G3-4: 2,5%), raramente grave.
Desconhecidas: neutropenia febril; pancitopenia.; leucopenia G1-4.

Distúrbios do sistema imunológico

Desconhecida: reações alérgicas sistêmicas, tais como anafilaxia, choque anafilático ou reação anafilactoide.

Distúrbios endócrinos

Desconhecidas: síndrome da secreção de hormônio antidiurético (SIADH).

Distúrbios nutricionais e metabólicos

Raras: hiponatremia grave.
Desconhecida: anorexia

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comuns: distúrbios neurológicos (G 3-4: 2,7%), incluindo perda de reflexos dos tendões profundos. Fraqueza nos membros inferiores foi relatada após quimioterapia prolongada.
Incomuns: parestesia grave com sintomas sensoriais e motores anormais. Em geral estes efeitos são reversíveis quando o tratamento é descontinuado.
Desconhecida: dor de cabeça, tontura; ataxia.

Distúrbios cardíacos

Raras: doença cardíaca isquêmica (angina *pectoris*, infarto do miocárdio, ocasionalmente fatal).
Muito raras: taquicardia, palpitação e distúrbios do ritmo cardíaco.
Desconhecida: insuficiência cardíaca.

Distúrbios vasculares

Incomuns: hipotensão arterial, hipertensão arterial, rubores vasomotores e frieza nas extremidades.
Raras: hipotensão grave, colapso.

Distúrbios do sistema respiratório, torácico e mediastinais

Incomuns: dispneia e broncoespasmo podem ocorrer devido ao tratamento com Norelbin® (ditartarato de vinorelbina), assim como com outros alcaloides da vinca.
Rara: doença pulmonar intersticial, ocasionalmente fatal.
Desconhecida: tosse G1-2.

Distúrbios gastrintestinais

Muito comuns: estomatites [G1-4; 15% com Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) como agente único]; náusea e vômito (G 1-2: 30,4% e G 3-4: 2,2%). Terapia antiemética pode reduzir sua ocorrência.
Constipação é o sintoma principal (G 3-4: 2,7%), que raramente progride para paralisia intestinal (íleo paralítico)

com Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) como único agente e (G3-4: 4,1%) com a associação de Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) e outros agentes citotóxicos.

Comuns: diarreia, normalmente leve a moderada.

Raras: íleo paralítico; o tratamento pode ser retomado após a recuperação da motilidade intestinal; pancreatite.

Desconhecido: sangramento gastrintestinal; diarreia grave; dor abdominal.

Distúrbios hepatobiliares

Muito comuns: elevações transitórias dos testes de função hepática (G1-2) sem sintomas clínicos foram relatadas (TGO em 27,6% e TGP em 29,3%).

Desconhecido: distúrbio hepático.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Muito comuns: alopecia generalizada, usualmente de natureza leve (G3-4: 4,1%, em monoterapia).

Raras: reações cutâneas generalizadas.

Desconhecida: eritrodisestesia palmo-plantar.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Comum: artralgia, incluindo dor mandibular e mialgia.

Distúrbios gerais e reações no local de administração

Muito comuns: reações no local da injeção podem incluir eritema, dor ardente, descoloração das veias e flebite local (G 3-4: 3,7%) com Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) em monoterapia.

Comuns: astenia, fadiga, febre, dor em diferentes locais, inclusive dor no peito e no local do tumor, foram relatadas por pacientes submetidos à terapia com Norelbin® (ditartarato de vinorelbina).

Raras: necrose local. O posicionamento apropriado da agulha ou cateter intravenoso e a injeção em *bolus*, seguida por irrigação abundante da veia podem limitar estes efeitos.

Desconhecido: calafrios G1-2.

Investigações

Desconhecido: perda de peso.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

A superdose com Norelbin® (ditartarato de vinorelbina) pode causar hipoplasia da medula óssea, algumas vezes associada com infecção, febre e íleo paralítico.

Procedimentos emergenciais

Medidas gerais de suporte, juntamente com transfusão sanguínea e terapia com antibióticos de amplo espectro devem ser estabelecidas como necessárias pelo médico.

Antídoto

Não há antídoto conhecido para a superdose de Norelbin® (ditartarato de vinorelbina).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.0650

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete Aparecida Dias Assi - CRF SP: 41.116

Fabricado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, Km 35,6 - Itapevi – SP

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465

São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 06/07/2020.



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/11/2017	2192982173	10457-SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Adequação à RDC 47/2009	VPS	10 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 5 ML
25/03/2019	0265854192	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação do medicamento 1. Indicações 2. Resultados e Eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose Responsável Técnico Dizeres legais	VPS	10 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 5 ML
04/04/2019	0303004191	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Correção de informação no item 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 5 ML

04/10/2019	2333781/19-8	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	7. Cuidados de armazenamento do medicamento (Características do produto) Dizeres legais (Inclusão do Local de Fabricação de Medicamento)	VPS	10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML
04/09/2020	2999937/20-5	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações adversas	VPS	10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML
Não aplicável	Não aplicável	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações adversas	VPS	10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML