

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NAVELBINE 20 mg capsule moi

NAVELBINE 30 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă moale conține 20 mg vinorelbina sub formă de tartrat de vinorelbina 27,70 mg.

Fiecare capsulă moale conține 30 mg vinorelbina sub formă de tartrat de vinorelbina 41,55 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare capsulă moale de 20 mg, 30 mg conține etanol, sorbitol (E420).

NAVELBINE 20 mg capsule moi:

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

NAVELBINE 30 mg capsule moi:

- etanol (alcool) 7,5 mg
- sorbitol (E420) 8,11 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule moi

NAVELBINE 20 mg: capsule moi ovale, mărimea nr. 3, cu contur fin și regulat, fără crăpături și scurgeri, opace și strălucitoare, de culoare slab brună, inscripționate vizibil „N20” cu cerneală roșie, care conțin o soluție limpede, vâscoasă, de culoare galben deschis până la galben-portocaliu, fără particule vizibile.

NAVELBINE 30 mg: capsule moi oblongi, mărimea nr. 4, cu contur fin și regulat, fără crăpături și scurgeri, opace și strălucitoare, de culoare roz, inscripționate vizibil „N30” cu cerneală roșie, care conțin o soluție limpede, vâscoasă, de culoare galben deschis până la galben-portocaliu, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vinorelbina este indicată la pacienții adulți pentru tratamentul:

- cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici (non-small cell lung cancer) avansat, în monoterapie sau în asociere cu alte chimioterapii
- ca tratament adjuvant al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici (non-small cell lung cancer), în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină
- cancerului mamar avansat, în monoterapie sau în asociere cu alți agenți.

4.2 Doze și mod de administrare

La pacienții adulți În monoterapie

Schema recomandată este:

Primele trei administrări

60 mg/m² suprafață corporală, administrat o dată pe săptămână

Administrări ulterioare

După a treia administrare, este recomandat a se mări doza de *Navelbine* la 80 mg/m² o dată pe săptămână, exceptând pacienții la care numărul neutrofilelor a scăzut odată sub 500/mm³ sau de mai multe ori între 500 și 1000/mm³ în timpul primelor trei administrări de 60 mg/m².

Numărătoria neutrofilelor în timpul primelor 3 administrări de 60 mg/m ² /săptămână	Neutrofile > 1000	Neutrofile ≥ 500 și < 1000 (1 episod)	Neutrofile ≥ 500 și < 1000 (2 episoade)	Neutrofile < 500
Doza recomandată începând cu a patra administrare	80 mg/m ²	80 mg/m ²	60 mg/m ²	60 mg/m ²

Modificarea dozei

Pentru orice administrare planificată a fi de 80 mg/m², dacă numărul neutrofilelor scade sub 500/mm³, sau a scăzut de mai multe ori între 500 și 1000/mm³, administrarea trebuie să fie amânată până la recuperare și doza redusă de la 80 la 60 mg/m²/săptămână în timpul următoarelor 3 administrări.

Numărul neutrofilelor după a patra administrare 80 mg/m ² /săptămână	Neutrofile > 1000	Neutrofile ≥ 500 și < 1000 (1 episod)	Neutrofile ≥ 500 și < 1000 (2 episoade)	Neutrofile < 500
Doza recomandată începând cu următoarea administrare	80 mg/m ²		60 mg/m ²	

Este posibil a mări doza din nou de la 60 la 80 mg/m² pe săptămână dacă numărul neutrofilelor nu a fost mai mic de 500/mm³ sau mai mult decât o dată între 500 și 1000/mm³ în timpul celor 3 administrări de 60 mg/m² conform regulilor anterior definite pentru primele 3 administrări.

Pentru terapia asociată, doza și schema de tratament vor fi adaptate conform protocolului terapeutic

Pe baza studiilor clinice, s-a demonstrat că doza orală de 80 mg/m² corespunde la 30 mg/m² forma i.v., iar doza orală de 60 mg/m² la 25 mg/m² forma i.v.

Acest lucru a constituit baza schemelor de asociere alternând formele orală și injectabilă, îmbunătățind confortul pacientului.

Capsulele moi cu concentrații diferite (20, 30 mg) sunt disponibile pentru a alege asocierea adecvată pentru dozarea corectă.

Chiar și pentru pacienții cu SC ≥ 2 m² doza totală nu trebuie să depășească niciodată 120 mg pe săptămână la 60 mg/m² și 160 mg pe săptămână la 80 mg/m².

Administrare

Navelbine capsule moi se administrează strict pe cale orală.

Navelbine trebuie înghițit cu apă, fără a mesteca sau suge capsula. Se recomandă să se administreze capsula după o gustare.

Administrarea la pacienții vârstnici

Experiența clinică nu a detectat diferențe semnificative la pacienții vârstnici, în ceea ce privește rata de răspuns, deși o sensibilitate mai mare la unii dintre pacienții vârstnici nu poate fi exclusă. Vârsta nu modifică farmacocinetica vinorelbinei (vezi pct 5.2).

Administrarea la copii

Siguranța și eficacitatea la copii nu au fost stabilite și prin urmare administrarea la copii nu este recomandată (vezi pct 5.1).

Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică

Navelbine poate fi administrată la doza standard de 60 mg/m²/săptămână la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina < 1,5xULN, și ALT și/sau AST între 1,5 și 2,5xULN). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina între 1,5 și 3 x ULN, independent de valorile AST și ALT), *Navelbine* trebuie administrată în doza de 50 mg/m²/săptămână. Nu este recomandată administrarea *Navelbine* la pacienții cu insuficiență hepatică severă deoarece nu sunt date suficiente pe această populație pentru a determina farmacocinetica, eficacitatea și siguranța (vezi pct. 4.4, 5.2).

Administrarea la pacienții cu insuficiență renală

Deoarece excreția renală este minoră, nu există justificare farmacocinetică pentru reducerea dozei de *Navelbine* la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4, 5.2).

Instrucțiuni specifice pentru administrarea *Navelbine* se pot citi la pct. 6.6

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la vinorelbina sau alți alcaloizi de vinca sau la oricare dintre constituenții enumerați la pct. 6.1;

Afecțiuni care afectează semnificativ absorbția;

Rezecție chirurgicală anterioară semnificativă a stomacului sau a intestinului subțire;

Numărul neutrofilelor < 1500/mm³ sau infecție severă curentă sau recentă (în decurs de 2 săptămâni);

Alăptare (vezi pct. 4.6);

Pacienții care necesită oxigeno-terapie de lungă durată;

În asociere cu vaccinul împotriva febrei galbene (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări speciale

NAVELBINE trebuie prescris de un medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei și care are posibilitatea monitorizării tratamentelor cu medicamente citotoxice.

Dacă pacientul mestecă sau suge din greșală capsula, lichidul conținut de capsulă este iritant, procedați la clătirea gurii cu apă sau preferabil cu soluție salină izotonă.

În cazul în care capsula a fost tăiată sau deteriorată, conținutul lichid este unul iritant și poate cauza leziuni în contact cu pielea, mucoasa sau ochii. Capsulele deteriorate nu trebuie înghițite și trebuie returnate farmaciei sau medicului pentru a fi distruse în mod adecvat. Dacă se produce orice tip de contact, spălați imediat cu apă sau de preferat cu o soluție salină izotonă.

Dacă apar vărsături la câteva ore de la administrarea medicamentului, nu repetați niciodată administrarea dozei. Tratamentul suportiv cum ar fi antagoniștii de 5HT₃ (ondasetron, granisetron) poate reduce incidența vărsăturilor (vezi pct 4.5).

Navelbine capsule moi este asociat cu o incidență mai mare a reacțiilor adverse digestive (greață, vărsături) decât forma i.v. De aceea se recomandă profilaxia primară cu antiemetice.

Trebuie întreprinsă o monitorizare hematologică atentă în timpul tratamentului (determinarea nivelului hemoglobinei și numărul leucocitelor, neutrofilelor și trombocitelor în ziua fiecărei noi administrări).

Dozele se vor stabili în funcție de statusul hematologic.

Dacă numărul neutrofilelor este sub 1500/mm³ și/sau numărul trombocitelor este sub 100000/mm³, atunci tratamentul va fi amânat până la recuperare.

Pentru creșterea dozei de la 60 la 80 mg/m²/săptămână, după a treia administrare, vezi pct 4.2.

În cazul schemei cu 80 mg/m², dacă numărul neutrofilelor este sub 500/mm³ sau mai mult decât o dată între 500 și 1000/mm³, administrarea trebuie nu numai amânată ci și redusă la 60 mg/m² pe săptămână. Este posibil ca doza să fie apoi din nou crescută de la 60 la 80 mg/m²/săptămână (vezi pct. 4.2).

În timpul studiilor clinice unde tratamentele au fost începute cu doza de 80 mg/m², câțiva pacienți au dezvoltat complicații neutropenice excesive, incluzându-i aici pe cei cu status de performanță precar. Prin urmare, este recomandat ca doza de început să fie de 60 mg/m² și apoi mărită la 80 mg/m² dacă doza este tolerată așa cum este descris la pct.4.2.

Dacă pacienții prezintă semne sau simptome sugestive pentru infecție, trebuie urgent investigați.

Acest medicament conține 5,36 mg respectiv 8,11 mg sorbitol per fiecare capsulă.

Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie luate în considerare.

Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

Acest medicament conține 5 mg respectiv 7,5 mg de alcool (etanol) per fiecare capsulă.

Cantitatea per fiecare capsulă din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 1 ml bere sau 1 ml vin.

Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic "nu conține sodiu".

Precauții speciale pentru utilizare

Trebuie acordată o atenție deosebită atunci când se prescrie pentru pacienții:

- cu antecedente de boală cardiacă ischemică (vezi pct 4.8);
- cu status de performanță alterat.

Navelbine nu trebuie administrat concomitent cu radioterapie dacă, câmpul de tratament include ficatul.

Acest produs este contraindicat în asociere cu vaccinul febrei galbene, iar administrarea concomitentă cu alte vaccinuri vii atenuate nu este recomandată. Este necesară precauție la asocierea *Navelbine* cu inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A4 (vezi pct 4.5) și combinația cu fenitoina (ca în cazul tuturor citotoxicelor) și cu itraconazol (ca în cazul tuturor vinca-alcaloizilor) nu este recomandată.

Navelbine capsule a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică la următoarele doze:

- 60 mg/m² la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină < 1,5 x ULN și ALT și/sau AST de la 1,5 la 2,5 x ULN)
- 50 mg/m² la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina între 1,5 și 3 x ULN indiferent de nivelul ALT și AST).

Siguranța și farmacocinetica vinorelbinei nu au fost modificate la acești pacienți la dozele testate. *Navelbine* capsule nu a fost studiat în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă, prin urmare administrarea la acești pacienți nu este recomandată (vezi pct. 4.2, 5.2).

Întrucât excreția medicamentului la nivel renal este redusă, nu există motive farmacocinetice pentru a reduce doza de *Navelbine* la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct 4.2, 5.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni comune tuturor citotoxicelor

Din cauza riscului crescut de tromboză în cazul afecțiunilor tumorale, folosirea tratamentelor anticoagulante este frecventă. Variabilitatea intra-individuală mare a coagulabilității în timpul bolii, și eventualele interacțiuni între anticoagulantele orale și chimioterapia antineoplazică, necesită, dacă medicul decide administrarea de anticoagulante orale, monitorizarea atentă a INR (International Normalised Ratio).

Asocieri concomitente contraindicate:

Vaccinul împotriva febrei galbene: risc de boală vaccinală fatală.

Asocieri concomitente nerecomandate:

Vaccinuri vii atenuate (pentru vaccinul împotriva febrei galbene, vezi asocierile concomitente contraindicate): risc de boală vaccinală generalizată, posibil fatală. Acest risc este crescut la pacienții deja imunodeprimați în contextul afecțiunii neoplazice. Se recomandă folosirea vaccinurilor inactivate atunci când există (vaccin antipoliomielita). Fenitoina: risc de exacerbare a convulsiilor, ca urmare a scăderii absorbției digestive a fenitoinii, de către medicamentele citotoxice care duc la o eficacitate scăzută a medicamentelor citotoxice din cauza creșterii metabolizării hepatice de către fenitoină.

Asocieri concomitente care necesită precauție:

Ciclosporină, tacrolimus: imunodepresie excesivă cu risc de limfoproliferare.

Interacțiuni specifice vinca-alkaloizilor

Asocieri concomitente nerecomandate:

Itraconazol: crește neurotoxicitatea vinca-alkaloizilor, ca urmare a scăderii metabolizării hepatice.

Asocieri concomitente care necesită precauție:

Mitomycină C: risc crescut de bronhospasm și dispnee, în cazuri rare în care sunt observate pneumonite interstițiale.

Vinca-alkaloizii sunt cunoscuți ca substrat pentru glicoproteina-P și, în absența unor studii specifice, trebuie precauție la asocierea *Navelbine* cu modulatori puternici ai acestui transportor membranar.

Interacțiuni specifice vinorelbinei

Asocierea *Navelbine* cu alte medicamente cu toxicitate cunoscută pentru măduva osoasă poate duce la exacerbarea reacțiilor adverse cauzate de mielosupresie.

Nu există interacțiune farmacocinetică mutuală la asocierea *Navelbine* cu cisplatin în mai multe cicluri de tratament. Oricum incidența granulocitopeniei asociată cu combinația *Navelbine* – cisplatin a fost mai mare decât cea cauzată de *Navelbine* în monoterapie.

Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic, când se asociază *Navelbine* cu alte câteva chimioterapice (paclitaxel, docetaxel, capecitabină și ciclofosamidă per os)

Deoarece CYP 3 A4 este principalul sistem enzimatic implicat în metabolizarea vinorelbinei, asocierea acesteia cu inhibitori puternici ai acestei izoenzime (ex: ketoconazol, itraconazol) poate crește concentrația plasmatică a vinorelbinei, iar asocierea cu inductori puternici ai izoenzimei (ex: rifampicina, fenitoina) poate scădea concentrația plasmatică a vinorelbinei.

Medicamentele antiemetice cum sunt antagoniștii de 5HT₃ (ex ondasetron, granisetron) nu modifică farmacocinetica *Navelbine* capsule moi (vezi pct 4.4).

O incidență crescută a neutropeniei grad 3/4 a fost sugerată de asocierea vinorelbinei injectabilă și lapatinib într-un studiu clinic faza I. În acest studiu doza recomandată de vinorelbinei injectabilă administrată în cicluri de 3 săptămâni în ziua 1 și ziua 8 a fost 22.5 mg/ m² când a fost asociată cu lapatinib 1000 mg zilnic. Acest tip de asociere ar trebui administrat cu precauție.

Alimentele nu modifică farmacocinetica vinorelbinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date suficiente cu privire la administrarea vinorelbinei la femeile însărcinate. Studiile pe animale au arătat embriotoxicitate și teratogenicitate (vezi pct 5.3). Pe baza rezultatelor studiilor pe animale și a acțiunii farmacologice a medicamentului există un risc potențial de anomalii embrionare și fetale.

În consecință *Navelbine* nu ar trebui utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul matern individual așteptat depășește în mod clar riscurile potențiale. Dacă sarcina apare în timpul tratamentului, pacienta ar trebui informată despre riscurile asupra copilului nenăscut și monitorizată cu grijă. Ar trebui luată în considerare posibilitatea consultului genetic.

Femei aflate la vârsta fertilă/ contracepția la bărbați și femei

Din cauza potențialului genotoxic al vinorelbinei (vezi pct. 5.3), femeile aflate la vârsta fertilă ar trebui să folosească metode contraceptive eficace în timpul terapiei cu vinorelbina și timp de 7 luni după tratament.

Bărbații ar trebui să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu vinorelbina și timp de 4 luni după tratament.

Deoarece vinorelbina are efect genotoxic, se recomandă și consilierea genetică pentru cei care doresc să conceapă după terapie.

Alăptarea

Nu se știe dacă vinorelbina se excretă în laptele matern.

Excreția vinorelbinei în lapte nu a fost studiată pe animale de laborator.

Riscul pentru sugar nu poate fi exclus, prin urmare înainte de începerea tratamentului cu *Navelbine* trebuie întreruptă alăptarea.

Fertilitatea

Bărbații tratați cu *Navelbine* trebuie sfătuiți să nu procreeze în timpul tratamentului și timp de 4 luni după tratament.

Înainte de tratament se recomandă conservarea spermei, din cauza riscului de sterilitate ireversibilă, care poate apărea ca o consecință a tratamentului cu vinorelbina.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii în ceea ce privește efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, dar conform profilului farmacodinamic vinorelbina nu afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, este necesară precauție la pacienții tratați cu vinorelbina având în vedere reacțiile adverse ale medicamentului (vezi pct 4.8).

4.8 Reacții adverse

Frecvența totală raportată a reacțiilor adverse a fost determinată în studii clinice cu 316 pacienți (132 de pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici și 184 pacienți cu cancer mamar) care au primit schema recomandată de *Navelbine* (primele trei administrări la 60 mg/m² / săptămână urmate de 80 mg/m² / săptămână).

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate mai jos, în funcție de organul sau sistemul afectat și de frecvență.

Au fost adăugate reacții adverse suplimentare, extrase din experiența Post Marketing și studii clinice, în conformitate cu clasificarea MedDRA, având frecvență necunoscută.

Reacțiile adverse din experiența Post Marketing au fost adăugate, conform clasificării MedDRA, cu frecvență necunoscută.

Reacțiile adverse sunt descrise folosind criteriile de toxicitate comune NCI.

Foarte frecvente	≥ 1/10
Frecvente	≥ 1/ 100, <1/10
Puțin frecvente	≥ 1/1,000, < 1 /100
Rare	≥ 1/10,000, < 1/1,000
Foarte rare	< 1/10,000
Frecvență necunoscută	Nu se poate estima din datele disponibile

Reacții adverse raportate cu *Navelbine* capsule moi

Experiența pre-marketing

Cele mai frecvente reacții adverse ale medicamentului sunt depresia maduvei osoase cu neutropenie, anemie și trombocitopenie, toxicitate gastrointestinală cu greață, vărsături, diaree, stomatită și constipație. Astenia și febra au fost, de asemenea, raportate foarte frecvent.

Experiența post-marketing

Navelbine capsule moi este folosit în monoterapie sau în asociere cu alte chimioterapice țintă cum sunt: cisplatina sau capecitabina.

Cele mai frecvente clase sistem-organ implicate în timpul experienței post-marketing sunt: “Afecțiuni ale sistemului sangvin și limfatic”, “Afecțiuni gastrointestinale”, “Afecțiuni generale și reacții la locul administrării”. Aceste informații sunt în concordanță cu experiența pre-marketing.

- Infecții și infestări

Foarte frecvente: Infecții bacteriene, virale sau fungice, fără neutropenie, cu diferite localizări
G1-4 : 12,7% ; G3-4 : 4,4%

Frecvente: Infecții bacteriene, virale sau fungice ca urmare a deprimării măduvei osoase și/sau a compromiterii sistemului imun (infecții neutropenice) sunt frecvent reversibile cu tratament adecvat.

Infecții neutropenice G3-4 : 3,5%

Frecvență necunoscută: Sepsis neutropenic.

Septicemie complicată și uneori fatală.

Sepsis sever, uneori cu insuficiență multiplă de organ.

Septicemie

- Tulburări ale sângelui și ale sistemului limfatic

Foarte frecvente: Deprimare a măduvei osoase având drept rezultat, în principal, neutropenia G1-4: 71,5%; G3: 21,8%; G4: 25,9%; este reversibilă și reprezintă toxicitatea care limitează doza.

Leucopenia: G1-4: 70,6%; G3: 24,7%; G4: 6%.

Anemia G1-4: 67,4%; G3-4: 3,8%

Trombocitopenia G1-2: 10,8 %

Frecvente: Neutropenia G4 a fost asociată cu febră peste 38°C, inclusiv febra neutropenică: 2.8%.

Frecvență necunoscută: Trombocitopenia G3-4

Pancitopenie

- Tulburări endocrine

Frecvență necunoscută: Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)

- Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente: Anorexie: G1- 2: 34,5%; G3-4: 4,1%

Frecvență necunoscută: Hiponatremia severă

- Tulburări psihice

Frecvente: Insomnia G1-2: 2,8%

- Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Tulburări neurosenzitive G1-2: 11,1% care în general duc la limitarea sau pierderea reflexelor osteotendinoase și este rareori severă.

Frecvente: Tulburări neuromotorii G1-4: 9,2%, G3-4: 1,3%

Cefalee: G1-4: 4,1%, G3-4: 0,6%

Vertij G1-4: 6%, G3-4: 0,6%

Tulburări ale gustului: G1-2: 3,8%

Puțin frecvente: Ataxia grad 3: 0,3%

Frecvență necunoscută: Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă

- Tulburări vizuale

Frecvente: Afectare vizuală G1-2: 1,3%

- Tulburări cardiace

Puțin frecvente: Insuficiența cardiacă și aritmii cardiace

Frecvență necunoscută: Infarct miocardic la pacienții cu antecedente de boala cardiacă sau cu factori de risc cardiac.

- Tulburări vasculare

Frecvente: Hipertensiune arterială G1-4: 2,5%, G3-4: 0,3%

Hipotensiune arterială G1-4: 2,2%; G3-4: 0,6%

- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: Dispnee G1-4: 2,8%; G3-4: 0,3%

Tuse: G1-2: 2,8%

Frecvență necunoscută: embolism pulmonar

- Tulburări gastrointestinale

Foarte frecvente: Greață G1-4: 74,7%; G3-4: 7,3%

Vărsături G1-4: 54,7%; G3-4: 6,3%; tratamentul simptomatic (cu setroni administrați per os) poate reduce incidența greței și vărsăturilor.

Diaree G1-4: 49,7%, G3-4: 5,7%

Stomatită G1-4: 10,4%; G3-4: 0,9%

Dureri abdominale: G1-4: 14,2%

Constipație G1-4: 19%; G3-4: 0,9%; prescrierea laxativelor poate fi indicată la pacienții cu istoric de constipație și /sau care primesc concomitent tratament cu morfină sau morfino-mimetice.

Tulburări gastrice: G1-4: 11,7%

Frecvente: Esofagita G1-3: 3,8%; G3: 0,3%

Disfagia G1-2: 2,3%

Puțin frecvente: Ileus paralic G3-4: 0,9% (în cazuri excepționale fatal) tratamentul poate fi reluat după restabilirea tranzitului intestinal normal

Frecvență necunoscută: Sângerări gastrointestinale,

- Tulburări hepato-biliare

Frecvente: Tulburări hepatice: G1-2: 1,3%

Frecvență necunoscută: Creșterea tranzitorie a valorilor parametrilor testelor pentru funcția hepatică

- Tulburări ale țesutului cutanat și subcutanat

Foarte frecvente: Poate apărea alopecie în general ușoară G1-2: 29,4%.

Frecvente: Reacții cutanate G1-2: 5,7%

- Tulburări musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: Artralgie, inclusiv dureri faciale,

Mialgie G1-4: 7%, G3-4: 0,3%

- Tulburări renale și urinare

Frecvente: Disuria G1-2: 1,6%

Alte simptome genito-urinare G1-2: 1,9%

- Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Oboseală / indispoziție G1-4: 36,7%; G3-4: 8,5%;

Febră G1-4: 13,0%, G3-4: 12,1%

Frecvente: Dureri, inclusiv dureri la locul tumorii G 1-4: 3,8%; G3-4: 0,6%

Frison G1-2: 3,8%

- Investigații

Foarte frecvente: Scăderea în greutate G1-4: 25%, G3-4: 0,3%

Frecvente: Creșterea în greutate G1-2: 1,3%

Pentru forma farmaceutică cu administrare intravenoasă a medicamentului Navelbine, au fost raportate următoarele reacții adverse: reacții alergice sistemice, parestezii severe, slăbiciunea extremităților inferioare, tulburări de ritm cardiac, înroșire, răceala extremităților, colaps, angină pectorală, bronhospasm, pneumopatie interstițială, pancreatită, sindromul de eritrodizestezie palmo – plantară, sindrom de detresă respiratorie acută.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozarea *Navelbine* capsule moi, poate produce hipoplazia măduvei osoase uneori asociată cu infecții, febră, ileus paralytic și tulburări hepatice.

Procedura de urgență

Măsurile generale suportive împreună cu transfuzii de sânge, factori de creștere și administrarea de antibiotice cu spectru larg trebuie instituite de către medic de câte ori este necesar. Se recomandă monitorizarea atentă a funcției hepatice

Antidot

Nu există un antidot cunoscut pentru supradoza de *Navelbine*.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vinca - alcaloizi și analogi. Cod ATC: L01C A04.

Navelbine este un antineoplazic din familia vinca-alcaloizilor dar, spre deosebire de ceilalți alcaloizi, jumătatea catarantinică a vinorelbinei a fost modificată structural. La nivel molecular, acționează asupra echilibrului dinamic al tubulinei în aparatul microtubular al celulei. Inhibă polimerizarea tubulinei și se leagă preferențial de microtubulii mitotici, afectând microtubulii axonali doar la concentrații mari. Inducția spiralizării tubulinei este mai mică decât cea produsă de vincristină.

Navelbine blochează mitoză în faza G2-M determinând apoptoza celulară în interfază sau la următoarea mitoză.

Siguranța și eficacitatea *Navelbine* la copii și adolescenți nu a fost stabilită. Datele clinice din două studii de fază II cu un singur braț în care s-a administrat, vinorelbina intravenos la 33, respectiv 46 de copii și adolescenți cu tumori solide recidivante, inclusiv rabdomiosarcom, alte sarcoame de țesuturi moi, sarcom Ewing, liposarcom, sarcom sinovial, fibrosarcom, tumori maligne ale sistemului nervos central, osteosarcom, neuroblastom la doze de 30 până la 33,75 mg/m² Z1 și Z8 la fiecare 3 săptămâni sau o dată pe săptămână timp de 6 săptămâni la fiecare 8 săptămâni, nu au demonstrat o eficiență clinică semnificativă. Profilul de toxicitate a fost similar cu cel raportat la pacienții adulți (pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici au fost evaluați în sânge.

Absorbție

După administrarea orală, vinorelbina este absorbită rapid, iar T_{max} este atins în intervalul 1,5 - 3 h cu o concentrație maximă în sânge (C_{max}) de aproximativ 130 ng/ml după o doză de 80 mg/m².

Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 40%, iar administrarea simultană a alimentelor nu modifică expunerea la vinorelbina.

Administrarea orală de 60 și 80 mg/m² vinorelbina conduce la concentrații sanguine comparabile cu acele atinse cu 25 și 30 mg/m² vinorelbina administrate iv.

Concentrația sanguină a vinorelbinei crește proporțional cu doza administrată până la 100 mg/m².

Variabilitatea inter-individuală a expunerii este similară după administrarea pe calea orală și calea iv.

Distribuție

Volumul de distribuție la starea de echilibru este mare, în medie 21,2 l/kg (limite: 7,5 – 39,7 l/kg), ceea ce indică distribuirea extensivă la nivelul țesuturilor.

Legarea de proteinele plasmatice este slabă (13,5 %), totuși, vinorelbina se leagă puternic de celulele sanguine și mai ales de trombocite (78%).

Există o captare semnificativă a vinorelbinei în țesutul pulmonar, așa cum a fost evaluată prin biopsiile chirurgicale ale plămânului, care au arătat o concentrație de până la 300 ori mai mare decât în plasmă. Vinorelbina nu a fost detectată la nivelul sistemului nervos central.

Biotransformare

Toți metaboliții vinorelbinei sunt formați de isoforma CYP 3A4 a citocromului P450, cu excepția 4-O-deacetil-vinorelbina, care este formată sub acțiunea carboxilesterazelor. 4-O-deacetil-vinorelbina este singurul metabolit activ și principalul metabolit detectat în sânge.

Nu s-a găsit nici un metabolit sulfo- sau glucono-conjugat.

Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire al vinorelbinei este în jur de 40 de ore. Clearance-ul sanguin este mare, apropiindu-se de fluxul hepatic sangvin, și este 0,72 l/h/ kg (limite: 0.32 – 1.26 l.h⁻¹.kg⁻¹).

Eliminarea renală este scăzută (< 5% din doza administrată) și constă în principal în compusul nemodificat. Excreția biliară este calea de eliminare predominantă atât a metaboliților cât și a vinorelbinei nemodificate, care este compusul principal recuperat.

Grupe speciale de pacienți

Afectare renală și hepatică

Efectele disfuncției renale asupra vinorelbinei nu au fost studiate. Totuși, reducerea dozei în caz de funcție renală afectată nu este indicată datorită eliminării renale scăzute.

Farmacocinetica vinorelbinei administrate oral nu a fost modificată după administrarea unei doze de 60 mg/m², la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina < 1,5x ULN și ALT și/sau AST între 1,5 și 2,5x ULN) și a unei doze de 50 mg/m², la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina de la 1,3 la 3 xULN, indiferent de nivelul ALT și AST. Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă, prin urmare utilizarea *Navelbine* nu este recomandată la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Pacienții vârstnici

Un studiu cu vinorelbina administrată oral la pacienții vârstnici (≥ 70 ani) cu NSCLC a demonstrat că farmacocinetica vinorelbinei nu este influențată de vârstă. Totuși, pentru că pacienții vârstnici sunt vulnerabili, este necesară precauție la creșterea dozei de *Navelbine* capsule moi la acești pacienți (vezi pct 4.2).

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

S-a demonstrat o relație strânsă între concentrația sanguină și scăderea numărului de leucocite sau PMN.

5.3 Date preclinice de siguranță

Vinorelbina a indus modificări cromozomiale, dar nu a fost mutagenică în testul Ames. Este asumat faptul că vinorelbina poate cauza efecte mutagene la om (aneuploidie și poliploidie indusă).

Studiile asupra reproducerii pe animale au arătat că *Navelbine* are efect teratogen și letal asupra embrionului și fătului.

Nu s-au observat efecte hemodinamice la câine, căruia i-a fost administrată vinorelbina în doza maximă tolerată; s-au constatat doar câteva dereglări minore, ne semnificative, de repolarizare, ca și în cazul altor vinca-alkaloizi studiați.

Nu s-a observat nici un efect asupra aparatului cardiovascular la primarele cărora li s-au administrat doze repetate de *Navelbine* pe o perioadă de 39 săptămâni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Soluția:

Etanol anhidru,
Apa purificată,
Glicerol,
Macrogol 400.

Capsula:

Gelatină,
Glicerol 85%,
Anidrisorb 85/70 (conține sorbitol (E420); 1,4-sorbitan; manitol (E421); polioli superiori),
Dioxid de titan (E171),
Oxid roșu de fer (E172) (*în funcție de concentrație*),
Oxid galben de fer (E172) (*în funcție de concentrație*),
Trigliceride cu catena medie,
PHOSAL 53 MCT (conține fosfatidilcolină, gliceride).

Cerneală pentru inscripționare:

Acid carminic (E120),
Hidroxid de sodiu,
Clorura de aluminiu hexahidrat,
Hipromeloză,
Propilenglicol (E1520).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului ambalat pentru vânzare este de 3 ani pentru *Navelbine* capsule moi de 20 și 30 mg.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi între 2-8°C (în frigider), în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PVDC/Al sau tip „peel - push” PVC-PVDC/Al-hârtie Kraft.
Mărimea ambalajului: 1 capsulă moale

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament nefolosit sau material deteriorat trebuie îndepărtat în conformitate cu reglementările locale în vigoare.

Instrucțiuni de folosire / manevrare pentru deschiderea ambalajului

1. Tăiați blisterul de-a lungul liniei negre punctate
2. Îndepărtați folia din plastic moale.
3. Împingeți capsula prin folia de aluminiu.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous, 81500 Lavaur, Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Navelbine 20 mg
12681/2019/01-02

Navelbine 30 mg
12682/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - 29 Decembrie 2005
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie, 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.