



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5402**

26 AGO 2013
BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011260-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto NAVELBINE / VINOELBINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS, 20 mg; 30 mg, autorizado por el Certificado Nº 38.918.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 241 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5402**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 2 a 55, e información para el paciente de fojas 76 a 111, desglosando de fojas 2 a 19 y 76 a 87, para la Especialidad Medicinal denominada NAVELBINE / VINOELBINA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS, 20 mg; 30 mg, propiedad de la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.918 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-011260-13-4

DISPOSICIÓN Nº

5402

nc


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

540 2 000002



PROYECTO DE PROSPECTO

NAVELBINE 20 y 30mg
VINORELBINA
Cápsulas blandas
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Francesa

COMPOSICIÓN :

NAVELBINE 20: Cada cápsula blanda contiene: Vinorelbina 20 mg, bajo la forma de ditartrato de vinorelbina 27.70 mg, Etanol anhidro 5.0 mg, Agua purificada 12.5 mg, Glicerol 2.0 mg, Macrogol 400 csp 175 mg.

NAVELBINE 30: Cada cápsula blanda contiene: Vinorelbina 30 mg, bajo la forma de ditartrato de vinorelbina 41.55 mg, Etanol anhidro 7.5 mg, Agua purificada 18.75 mg, Glicerol 3.0 mg, Macrogol 400 csp 262.50 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Citostático

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Navelbine cápsula blanda está indicado en el tratamiento de:

- cáncer de pulmón a células no pequeñas.
- cáncer de mama metastásico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Código ATC: L01C A04

Farmacodinamia:

Navelbine es un citotóxico anti-neoplásico de la familia de los vinca-alcaloides, pero a diferencia de los otros vinca-alcaloides, la fracción catarantina de la vinorelbina ha sufrido una modificación estructural. A nivel molecular, NAVELBINE actúa sobre el equilibrio dinámico de la tubulina en el interior del aparato microtubular de la célula. Inhibe la polimerización de la tubulina y se une preferentemente a los microtúbulos mitóticos, afectando solo a los microtúbulos axonales de alta concentración. El poder espiralizante de la tubulina es inferior al de la vincristina.

NAVELBINE bloquea la mitosis en fase G2-M y provoca la muerte celular en interfase o en la mitosis siguiente.

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN BENELBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9183
APODERADO

d

5402



La seguridad y la eficacia de Navelbine en la población pediátrica no se han establecido. Datos clínicos provenientes de dos estudios de fase II, no controlados (de brazo único) que utilizaron vinorelbina inyectable en 33 y 46 pacientes pediátricos afectados de tumores sólidos recurrentes que incluían rhabdomiomas, sarcomas de los tejidos blandos, sarcomas de Ewing, liposarcomas, sarcomas sinoviales, fibrosarcomas, cánceres del sistema nervioso central, osteosarcomas, y neuroblastomas, a dosis de 30 ó 33,75 mg/m² día 1 y 8 cada 3 semanas, o 1 vez por semana durante 6 semanas cada 8 semanas no se demostró una eficacia clínica significativa. El perfil de toxicidad fue similar al informado para los pacientes adultos (ver posología y modo de administración).

FARMACOCINÉTICA:

Los parámetros farmacocinéticos de la vinorelbina han sido evaluados en sangre.

Absorción

Después de la administración oral, NAVELBINE se absorbe rápidamente y el T_{máx} se alcanza en 1.5 a 3 horas con una concentración plasmática máxima (C_{max}) de alrededor de 130 ng/ml después de la administración con la dosis de 80 mg/m². La bio-disponibilidad absoluta es de alrededor del 40% y la ingesta simultánea de los alimentos no modifica la exposición a la vinorelbina. La vinorelbina oral administrada a dosis de 60 y de 80 mg/m² se traduce en una concentración sanguínea comparable a la obtenida respectivamente por las dosis de 25 y 30 mg/m² por vía intravenosa.

La variabilidad inter-individual de la concentración es equivalente después de la administración por vía intravenosa y por vía oral.

La concentración sanguínea aumenta de manera proporcional a la dosis, para una dosis hasta 100 mg/m².

Distribución

La tasa de unión a proteínas plasmáticas es débil (13.5%), en cambio, vinorelbina se une fuertemente a las células sanguíneas, en particular a las plaquetas (78%).

El volumen de distribución al estado de equilibrio es importante, ya que está comprendido entre 21,2 L/kg en promedio (intervalo 7.5-39.7 L/kg), lo cual demuestra una amplia distribución dentro del organismo.

La penetración de la vinorelbina en los tejidos pulmonares parece importante, como lo demuestra el promedio de las concentraciones tejido/plasma detectada por biopsia quirúrgica pulmonar, que es superior a 300.

No se detectó vinorelbina en el sistema nervioso central.

ROVIFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABIÉ M-D PARENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 9183
APODERADO

2

5402



Metabolismo

Todos los metabolitos de la vinorelbina se forman por la isoforma CYP3A4 de los citocromos P450 con excepción de la 4-O-deacetil-vinorelbina que parece estar formada por las carboxilesterasas. La 4-O-deacetil-vinorelbina es el único metabolito activo y el principal metabolito detectado en la sangre.

No se ha detectado ningún sulfo o glucurono conjugados.

Eliminación

La vida media de eliminación de la vinorelbina es de alrededor de 40 h. El *clearance* sanguíneo es elevado, cercano al torrente sanguíneo hepático, y su tasa es de 0,72 L/h/kg (rango: 0,32 a 1,26 L/h/kg).

La eliminación renal es escasa (<5% de la dosis administrada) y es principalmente el producto inalterado recuperado. La excreción biliar es la principal vía de eliminación, tanto de los metabolitos como de la vinorelbina inalterada (principal compuesto recuperado).

Poblaciones particulares:

Insuficiencia renal

Los efectos de la insuficiencia renal sobre la eliminación de la vinorelbina no han sido estudiados. Sin embargo, dada la escasa eliminación renal de la vinorelbina, no está indicada una reducción de las dosis en caso de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de la vinorelbina por vía oral no ha sido modificada después de la administración de la dosis de 60 mg/m²/semana en caso de insuficiencia hepática leve (bilirrubina < 1,5 x ULN y ALAT y/o ASAT de 1,5 a 2,5 x ULN) y de la dosis de 50 mg/m²/semana en caso de insuficiencia hepática moderada (bilirrubina de 1,5 a 3 x ULN), cualquiera sea el nivel de ALAT o de ASAT). Navelbine cápsula blanda no fue estudiada en los pacientes afectados de insuficiencia hepática severa, de manera tal que su utilización está contraindicada en estos pacientes (ver contraindicaciones).

Pacientes de edad avanzada

Un estudio de la administración de vinorelbina por vía oral en pacientes de edad avanzada (>70 años) afectados de CPNPC demostró que la edad no influye sobre la farmacocinética de vinorelbina.

Sin embargo, al saber que las personas de edad avanzada son frágiles, es necesario ser prudente con el aumento de las dosis de Navelbine (ver posología y modo de administración).

Relaciones entre farmacocinética y farmacodinámica

Una alta correlación se puso en evidencia entre la exposición sanguínea y la depleción de los leucocitos o de los polimorfonucleares neutrófilos (PMN).

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIEBRE F. 84E MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
COORDINADOR TECNICO
M. N. 9183
PODERADO



POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Navelbine debe administrarse únicamente por vía oral.

Navelbine cápsula blanda debe tomarse con agua sin masticar ni chupar la cápsula.

Se recomienda tomar la cápsula al finalizar una comida.

En monoterapia:

El esquema de administración recomendado es el siguiente:

Tres primeras administraciones:

Dosis de 60 mg/m² de superficie corporal, administrada una vez por semana, en una sola toma.

Administraciones siguientes:

Luego de la tercera administración, se recomienda aumentar la dosis de NAVELBINE cápsula blanda a 80/mg/m² una vez por semana, con excepción de los pacientes cuyo número de neutrófilos ha caído una vez por debajo de 500/mm³ o más de una vez entre 500 y 1000/mm³ en el transcurso de las tres primeras administraciones realizadas a la dosis de 60 mg/m².

Número de neutrófilos al momento de las 3 primeras administraciones de 60 mg/m ² /semana	Neutrófilos > 1000	Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (1 episodio)	Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (2 episodios)	Neutrófilos < 500
Dosis recomendada a partir de la 4ª administración	80	80	60	60

Modificación de la dosis:

Para cualquier administración prevista en la dosis de 80 mg/m², si el número de neutrófilos es inferior a 500/mm³ o si más de una vez está comprendido entre 500 y 1000/mm³, conviene retrasar la administración hasta la normalización de este parámetro y reducir la dosis de 80 a 60 mg/m² por semana para las 3 administraciones siguientes.

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
 PIERRE FABRE MEDICAMENT
 Dr. RUBENIA BENELBAS
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M. N. 9183
 AROBERADO

5402

000006



Número de neutrófilos Después de la cuarta Administración con 80 mg/m ² /semana	Neutrófilos > 1000	Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (1 episodio)	Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (2 episodios)	Neutrófilos < 500
Dosis recomendada en ocasión de la administración siguiente	80		60	

Es posible aumentar de nuevo la dosis de 60 a 80 mg/m² por semana si el número de neutrófilos no es inferior a 500/mm³ o más de una vez comprendido entre 500 y 1000/mm³ en el transcurso de las tres últimas administraciones realizadas de 60 mg/m², de acuerdo con el modo de administración descrito para las tres primeras administraciones.

Si el número de neutrófilos es inferior a 1500/mm³ y/o si el número de plaquetas está comprendido entre 75.000 y 100.000/mm³, es necesario retrasar el tratamiento hasta la normalización de estos parámetros y vigilar al enfermo.

La tabla siguiente da la dosis requerida en función de los intervalos de superficie corporal.

SC (m ²)	60 mg/m ² Dosis (mg)	80 mg/m ² Dosis (mg)
0.95 - 1.0	60	80
1.05 - 1.14	70	90
1.15 - 1.24	70	100
1.25 - 1.34	80	100
1.35 - 1.44	80	110
1.45 - 1.54	90	120
1.55 - 1.64	100	130
1.65 - 1.74	100	140
1.75 - 1.84	110	140
1.85 - 1.94	110	150
≥1.95	120	160

ROVI FARM ARGENTINA S.A.
PIERRE BE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 9183
APODERADO

54012



Inclusive para los pacientes cuyo SC > 2 m², la dosis total nunca debe superar 120 mg por semana (posología de 60 mg/m²) o 160 mg por semana (posología de 80 mg/m²)

En poliquimioterapia, la dosis y el esquema terapéutico se adaptarán según el protocolo de tratamiento

Los resultados de los ensayos clínicos demuestran que la vinorelbina oral administrada con dosis de 60 y 80 mg/m², equivale a una concentración sanguínea comparable a la obtenida respectivamente por las dosis de 25 y de 30 mg/m² en forma intravenosa.

Esto ha constituido la base de los protocolos de asociación que alternan la forma intravenosa y oral mejorando el confort del paciente. Para los protocolos de asociación, la dosis y el esquema terapéutico se ajustarán según el protocolo de tratamiento.

Administración en personas de edad avanzada:

La experiencia clínica no permitió identificar diferencias significativas entre las personas de edad avanzada con respecto a la tasa de respuesta aunque no puede excluirse una sensibilidad más importante en algunos de estos pacientes. La edad no modifica la farmacocinética de la vinorelbina.

Administración en niños:

La tolerancia y la eficacia en niños no han sido estudiadas, por consiguiente, se desaconseja la administración de Navelbine (ver propiedades farmacodinámicas).

Administración en pacientes que sufren de insuficiencia hepática

Navelbine puede administrarse a la dosis estándar de 60 mg/m² por semana en los pacientes afectados de insuficiencia hepática leve (bilirrubina < 1,5 x ULN, y ALAT y/o ASAT de 1,5 a 2,5 x ULN). En los pacientes afectados de insuficiencia hepática moderada (bilirrubina de 1,5 a 3 x ULN, cualquiera sea el nivel de ALAT y de ASAT), Navelbine debe administrarse a una dosis de 50 mg/m²/semana. La administración de Navelbine en los pacientes con insuficiencia hepática severa está contraindicada (ver contraindicaciones, Advertencias especiales, precauciones de empleo, propiedades farmacocinéticas).

Administración en los pacientes que sufren de insuficiencia renal:

Dado que la excreción renal es escasa, no hay justificación farmacocinética para reducir la dosis de Navelbine en pacientes con insuficiencia renal (ver advertencias especiales y precauciones de empleo y propiedades farmacocinéticas).

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE F BIE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
CO-DIRECTOR TECNICO
M. N. 9183
APODERADO

5402



MODO DE UTILIZACIÓN Y DE MANIPULACIÓN DE NAVELBINE, CÁPSULA BLANDA:

(ver precauciones particulares de eliminación y manipulación).

NAVELBINE cápsula blanda debe ser administrada exclusivamente por vía oral.

Por razones de seguridad, toda cápsula inutilizada o dañada deberá ser devuelta al prescriptor o al farmacéutico con el fin de ser destruida conforme al procedimiento habitual en vigencia para las sustancias citotóxicas.

Para abrir el embalaje de seguridad:

- Cortar la plaqueta con tijeras siguiendo la línea negra.
- Despegar suavemente la película blanca que recubre la plaqueta.
- Apoyar el dedo sobre el plástico transparente para expulsar la cápsula a través de la hoja de aluminio.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad conocida a la vinorelbina o a otros Vinca-alcaloides o a cualquier otro componente.
- Patología que afecta la absorción en forma significativa.
- Antecedentes de resección quirúrgica extendida del estómago o del intestino delgado.
- Insuficiencia hepática severa.
- Tasa de neutrófilos inferior a 1500/mm³ o infección severa actual o reciente (dentro de las 2 semanas).
- Tasa de plaquetas < 100.000/mm³.
- Pacientes que requieren oxigenoterapia a largo plazo.
- Embarazo (ver embarazo y lactancia)
- Lactancia (ver embarazo y lactancia)
- En asociación con la vacuna contra la fiebre amarilla (ver interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones).

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE F. B. S. MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9188
APODERADO

of

5/4 0 2



ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE EMPLEO:

Advertencias especiales:

ATENCIÓN

- Navelbine cápsula blanda sólo debe ser prescripto por un médico calificado y experimentado en la utilización de quimioterapia que disponga de equipos de seguimiento de los tratamientos citotóxicos.
- Si el paciente mastica o chupa la cápsula por error, el líquido contenido es irritante. Proceder a enjuagar la boca con agua o, preferentemente, solución fisiológica.
- Si la cápsula se encuentra partida o dañada, su contenido líquido, que tiene propiedades irritantes, podría tener efectos nefastos en caso de contacto con la piel, las mucosas o los ojos.
- Las cápsulas dañadas no deben tragarse y deben devolverse al farmacéutico o al médico para ser destruidas de la manera adecuada.
- En caso de contacto, hacer inmediatamente un lavado cuidadoso con agua o, preferentemente, solución fisiológica.

- En caso de vómitos en las horas siguientes a la toma del medicamento, no repetir nunca la administración de esta dosis. Un tratamiento sintomático tal como antagonistas 5HT3 setrones (ejemplo: ondasetrones, granisetrones) puede reducir la frecuencia de aparición de (ver interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones). Navelbine cápsula blanda presenta una incidencia más elevada de náuseas o vómitos que la forma inyectable. Se recomienda un tratamiento profiláctico antiemético.
- Debido a la presencia de sorbitol, los pacientes con un problema hereditario raro de intolerancia a la fructosa no deben utilizar Navelbine cápsula blanda.
- La conducción del tratamiento debe efectuarse bajo control hematológico riguroso (hemoglobinemia, el recuento de leucocitos, de neutrófilos y de plaquetas serán verificados el día de cada administración del producto).
- La dosis administrada debe determinarse en función del balance hematológico: Si el número de neutrófilos es inferior a $1500/\text{mm}^3$ y/o si el número de plaquetas es inferior a $100.000/\text{mm}^3$, hay que retrasar el tratamiento hasta la normalización de estos parámetros y supervisar al enfermo, (ver posología y modo de administración).
- En lo que se refiere al aumento de la dosis de 60 a $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ /semana, después de la tercera administración, remitirse a posología y modo de administración.
- En lo que se refiere a las administraciones a la dosis de $80 \text{ mg}/\text{m}^2$, si el número de neutrófilos es inferior a $500/\text{mm}^3$ o si más de una vez está comprendido entre 500 y $1000/\text{mm}^3$, no sólo hay que retrasar la administración sino que también hay que reducir la dosis a $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ por semana. Es posible aumentar nuevamente la dosis de 60 a $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ por semana (ver posología y modo de administración).

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE F. B. M. D. I. M. E. N. T.
Dr. RUBEN A. BENELBAS
COORDINADOR TÉCNICO
M. N. B. I. S.
APODERADO



- En el transcurso de los ensayos clínicos en los cuales los tratamientos fueron iniciados a la dosis de 80 mg/m², algunos pacientes desarrollaron complicaciones del tipo de neutropenia excesiva, donde los pacientes presentaron un estado de rendimiento bajo. Por lo tanto, se recomienda comenzar el tratamiento a la dosis de 60 mg/m², luego aumentarla a 80 mg/m² si la dosis inicial es bien tolerada, como se describe en posología y modo de administración.
- En caso de signos o síntomas que hagan pensar en una infección, hay que proceder sin demora a realizar exámenes complementarios.
Se desaconseja la toma de este medicamento con una vacuna viva atenuada (para la vacuna contra la fiebre amarilla, ver contraindicaciones).
- Se recomienda prudencia cuando Navelbine se utiliza al mismo tiempo que inhibidores o inductores potentes del citocromo CYP3A4. De manera tal que se desaconseja tomar este medicamento con fenitoína, fosfenitoína, itraconazol o posaconazol (ver interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones).

Precauciones particulares de empleo:

Se recomienda adoptar precauciones particulares en los pacientes que presenten

- Antecedentes de patología cardíaca isquémica (ver efectos adversos)
- Un estado de rendimiento bajo.

Navelbine cápsula blanda no debe administrarse al mismo tiempo que la radioterapia cuyos campos incluyan el hígado.

Navelbine cápsula blanda fue estudiado en pacientes que sufren de insuficiencia hepática a las dosis siguientes

- 60 mg/m²/semana en los pacientes que sufren de insuficiencia hepática leve (bilirrubina < 1,5 x ULN, y ALAT y/o ASAT de 1,5 a 2,5 x ULN),
- 50 mg/m²/semana en los pacientes que sufren de insuficiencia hepática moderada (bilirrubina de 1,5 a 3 x ULN, cualquiera sea el nivel de ALAT o de ASAT).

La seguridad y la farmacocinética de vinorelbina no han sido modificadas en estos pacientes a las dosis sometidas a prueba.

Navelbine cápsula blanda no ha sido estudiado en los pacientes afectados de insuficiencia hepática severa, por consiguiente, su utilización está contraindicada en estos pacientes (ver posología y modo de administración, contraindicaciones y propiedades farmacocinéticas).

Como la excreción renal es baja, no existe ninguna justificación farmacocinética para reducir la dosis de Navelbine en pacientes con insuficiencia renal (ver indicaciones terapéuticas, propiedades farmacocinéticas).

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE F. BIE M. D. M. E. V. T.
Dr. RUBEN A. BENELBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9183
APODERADO

8

54012



INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES:

INTERACCIONES COMUNES A TODOS LOS CITOTÓXICOS

En razón del aumento del riesgo trombótico al momento de las afecciones tumorales, es frecuente recurrir a un tratamiento anticoagulante. La gran variabilidad intraindividual de la coagulación durante el curso de estas afecciones, a la que se adjunta la eventualidad de una interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerosa, impone aumentar la frecuencia de los controles de coagulación (INR), si se decide tratar al paciente con anticoagulante orales.

Asociaciones contraindicadas:

Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad generalizada mortal por la vacuna.

Asociaciones desaconsejadas : (ver advertencias especiales y precauciones de empleo)

- **Vacunas vivas atenuadas (para la vacuna contra la fiebre amarilla, ver asociaciones contraindicadas):** Riesgo de enfermedad vacunal generalizada eventualmente mortal. Este riesgo es mayor en los sujetos ya inmunodeprimidos por la enfermedad subyacente. Utilizar una vacuna inactiva cuando existe (poliomielitis).
- **Fenitoína (y, por extrapolación, fosfenitoína):** Riesgo de aparición de convulsiones por disminución de la absorción digestiva sólo de la fenitoína por el citotóxico, o bien riesgo de aumento de la toxicidad o de pérdida de eficacia del citotóxico por aumento de su metabolismo hepático por la fenitoína o la fosfenitoína.

Asociaciones que son objeto de precauciones para su uso:

- **Antivitaminas K:** Aumento del riesgo trombótico y hemorrágico en el transcurso de afecciones tumorales. Por añadidura, posible interacción entre las AVK y la quimioterapia. Control más frecuente del INR.

Asociaciones que deben tenerse en cuenta:

- **Inmunosupresores (ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus) :** Inmunodepresión excesiva con riesgo de síndrome linfoproliferativo.

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE F. BIE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
CO-DIRECTOR TECNICO
M. N. 9183
ARODERADO

5402



INTERACCIONES ESPECÍFICAS PARA LOS ALCALOIDES VINCA

Asociaciones desaconsejadas (ver advertencias y precauciones de empleo).

- **Itraconazol, posaconazol:** Aumento de la neurotoxicidad del antimetabólico por disminución de su metabolismo hepático por el itraconazol o el posaconazol.

Asociaciones que son objeto de precauciones de empleo

- **Inhibidores de proteasas :** Aumento de la toxicidad del antimetabólico, por disminución de su metabolismo hepático por el inhibidor de proteasa. Supervisión clínica minuciosa y adaptación eventual de la posología del antimetabólico.

Asociaciones que deben tenerse en cuenta

- **Mitomicina C:** Riesgo de aumento de la toxicidad pulmonar de la mitomicina y de los alcaloides vinca (ver efectos adversos).

Dado que los alcaloides vinca son reconocidos como sustratos de la glicoproteína P y en ausencia de estudios específicos, deben adoptarse precauciones con respecto a la asociación de Navelbine con moduladores fuertes del transporte de membrana.

INTERACCIONES ESPECÍFICAS PARA LA VINOELBINA

La asociación de Navelbine cápsula blanda con otros medicamentos conocidos por su toxicidad medular es susceptible de agravar los efectos adversos mielosupresores.

No existe ninguna interacción farmacocinética mutua en caso de asociación de Navelbine con cisplatino durante diversos ciclos de tratamiento. Sin embargo, la incidencia de las granulocitopenias fue superior en ocasión de la asociación de Navelbine con cisplatino que cuando se utilizó Navelbine en monoterapia.

No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa en el caso de la asociación de Navelbine con algunos otros anticancerígenos (paclitaxel, docetaxel, capecitabine y ciclofosfamida oral).

Dado que CYP3A4 está principalmente implicado en el metabolismo de la vinorelbina, la asociación con inhibidores potentes de esta isoenzima puede aumentar la concentración sanguínea de la vinorelbina y la combinación con inductores potentes de esta isoenzima puede disminuir la concentración sanguínea de la vinorelbina.

Los antieméticos tales como los antagonistas de la 5-HT₃ (ejemplo: ondansetron, granisetron) no generan ninguna modificación de la farmacocinética y de la cápsula blanda de Navelbine (ver advertencias especiales y precauciones de empleo)

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE F. BIE MED. D'ORIENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9183
APODERADO

✓

54012



Interacciones con los alimentos: la ingesta simultánea de alimentos no modifica la exposición a la vinorelbina.

REACCIONES ADVERSAS:

La incidencia global de los efectos adversos fue determinada a partir de estudios clínicos en cuyo transcurso 316 pacientes (132 pacientes afectados de CPNPC y 184 pacientes afectados de cáncer de mama) han recibido el protocolo recomendado de Navelbine cápsula blanda (tres primeras administraciones a la dosis de 60 mg/m²/semana, seguidas de administraciones a la dosis de 80 mg/m²/semana).

Los efectos adversos informados han sido enumerados más arriba, por sistema clase-órgano y por frecuencia. Los efectos adversos adicionales surgidos de la experiencia post-AMM se han agregado con la frecuencia indeterminada, de acuerdo con la clasificación MedDRA.

Las frecuencias se definen de la manera siguiente utilizando los grados de severidad de los CTC del NCI.

Muy frecuente	≥1/10
Frecuente	≥1/100, <1/10
Poco frecuente	≥1/1.000, <1/100
Raro	≥1/10.000, <1/1.000
Muy raro	<1/10.000
Indeterminado	Casos informados post-AMM

Los efectos adversos se describen según la clasificación O.M.S. (grado 1=G1; grado 2=G2; grado 3=G3; grado 4=G4; grado 1-4=G1-4; grado 1-2=G1-2; grado 3-4=G3-4).

Efectos adversos informados con Navelbine cápsula blanda

Experiencia pre-AMM: Los efectos adversos más frecuentemente informados son aplasia medular con neutropenia, anemia y trombopenia, así como la toxicidad gastrointestinal con náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis y constipación. La fatiga y la fiebre también son informadas de manera frecuente.

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
 PIERRE F. BIE-MEDICAMENT
 Dr. RUBEN A. BENELBAS
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M. N. 9183
 APODERADO

5402



Experiencia post-AMM: Navelbine cápsula blanda es utilizada en monoterapia o en asociación con otros agentes quimioterapéuticos o agentes terapéuticos determinados.

Los sistemas clase-órgano con mayor impacto en ocasión de la experiencia post-AMM son las "Afecciones hematológicas y del sistema linfático", las "Afecciones gastrointestinales", las "infecciones e infestaciones" y "Trastornos generales y anomalías en el sitio de administración". Esta información es consistente con la experiencia pre-AMM.

Infecciones e infestaciones

Muy frecuente: Infecciones bacterianas, virales o fúngicas, sin neutropenia, que afectan a diferentes sistemas (respiratorio gastrointestinal, urinario...) G1-4; 12,7%; G3-4: 4,4%

Frecuente: Infecciones bacterianas, virales o fúngicas resultantes de una depresión medular o de una afección inmunológica (infecciones asociadas a neutropenia) y a menudo reversibles con el tratamiento apropiado. Infecciones asociadas con neutropenia G3-4: 3,5%

Indeterminado: Neutropenia séptica.

Afecciones hematológicas y del sistema linfático

Muy frecuente: Depresión medular que provoca sobre todo neutropenias G1-4: 71,5%; G3: 21,8%; G4: 25,9%; reversibles y que representan la toxicidad dosis limitante.

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

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

Trombopenia G1-2: 10,8%.

Frecuente: Neutropenia de G4 asociada con fiebre superior a 38°C, que incluye las neutropenias febriles 2,8%.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Indeterminado: Hiponatremia severa.

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Insomnio G1-2: 2,8%.

Afecciones del sistema nervioso central

Muy frecuente: Trastornos neuro-sensitivos (G1-2: 11,1%) generalmente limitados a la abolición de los reflejos osteotendinosos y raramente de intensidad severa.

Frecuente: Trastornos neuromotores G1-4: 9,2%; G3-4: 1,3%.

Dolor de cabeza G1-4: 4,1%, G3-4: 0,6%.

Vértigo G1-4: 6%, G3-4: 0,6%.

Alteración del gusto G1-2: 3,8%.

Poco frecuente: Ataxia de G3: 0,3%.

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE F B S MEDICAMENT
Dr. RUBEN BENELBAS
CO-DIRECTOR TECNICO
M. N. 9183
APODERADO

5/4 0 2



Afecciones oculares

Frecuente: Trastornos visuales G1-2: 1,3%.

Afecciones cardíacas

Poco frecuentes: Insuficiencia cardíaca y trastornos del ritmo cardíaco.

Indeterminado: Infarto de miocardio en pacientes que presentan antecedentes de trastornos cardíacos, o factores de riesgo.

Afecciones vasculares

Frecuente: Hipertensión arterial G1-4: 2,5%; G3-4: 0,3%

Hipotensión G1-4: 2,2%; G3-4: 0,6%

Afecciones respiratorias, torácicas y del mediastino

Frecuente: Disneas G1-4; 2,8%; G3-4: 0,3%. Tos G1-2: 2,8%.

Afecciones gastrointestinales

Muy frecuente: Náuseas G1-4: 74,7%; G3-4: 7,3%

Vómitos G1-4: 54,7%; G3-4: 6,3%; la aparición de náuseas y vómitos puede reducirse mediante un tratamiento complementario (setrones por boca).

Diarrea G1-4: 49,7%; G3-4: 5,7%.

Anorexia G1-4: 38,6%; G3-4: 4,1%.

Estomatitis G1-4: 10,4%; G3-4: 0,9%.

Dolor abdominal: G1-4: 14,2%.

Constipación G1-4: 19%; G3-4: 0,9%. La prescripción de laxantes puede ser apropiada en los pacientes que tienen antecedentes de constipación y/o que están bajo tratamiento concomitante con morfina o morfino-miméticos.

Trastornos gástricos G1-4: 11,7%.

Frecuente: Esofagitis G1-3: 3,8%; G3: 0,3%. Disfagia G1-2: 2,3%

Poco frecuente: Íleo paralítico G3-4 (0,9%) [Excepcionalmente fatal]. El tratamiento puede reiniciarse desde que se retorna a la normalidad de la motricidad intestinal.

Indeterminado: Sangrado gastrointestinal

Afecciones hepato-biliares

Frecuente: Afecciones hepáticas: G1-2: 1,3%

Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuente: Puede aparecer alopecia G1-2 (29,4%), generalmente leve.

Frecuente: Reacciones cutáneas G1-2: 5,7%.

Afecciones músculo-esqueléticas y sistémicas

Frecuente: Artralgia, en particular dolores de mandíbula.

Mialgia (G1-4: 7%; G3-4: 0,3%).

ROVIA S.A. ARGENTINA S.A.
PIRENE S.B.I.E. MEDICAMENT
DR. RUBENIA BENELBAS
CO-DIRECTOR TECNICO
M. N. 9183
APODERADO

d

5402



Afecciones del riñón y de las vías urinarias.

Frecuente: Disurias G1-2: 1,6%.

Otros trastornos génito-urinarios G1-2: 1,9%.

Trastornos generales y anomalías en el sitio de administración

Muy frecuente: Fatiga/malestar G1-4: 36,7%; G3-4: 8,5%.

Fiebre G1-4: 13,0%; G3-4: 12,1%.-

Frecuentes: dolores, especialmente en el sitio del tumor: G1-4: 3,8%; G3-4: 0,6%.

Escalofríos: G1-2: 3,8%.

Investigaciones

Muy frecuente: Pérdida de peso G1-4: 25%; G3-4: 0,3%.

Frecuente: Aumento de peso G1-2: 1,3%.

EFFECTOS ADVERSOS OBSERVADOS CON NAVELBINE, CONCENTRADO PARA INYECCIÓN

Se han observado efectos adversos con Navelbine, concentrado para inyección durante la utilización pre y post-AMM, mientras que no han sido informados para Navelbine cápsula blanda. Para suministrar información más completa y garantizar una mejor seguridad con el uso de Navelbine cápsula blanda, estos efectos se presentan a continuación.

Infecciones e infestaciones

Poco frecuente: Septicemia (muy raramente fatal).

Afecciones del sistema inmunitario

Indeterminado: Reacciones alérgicas sistémicas como anafilaxis, shock anafiláctico o reacciones de tipo anafilactoide .

Afecciones endócrinas

Indeterminado: Síndrome de secreción inapropiada de la Hormona Antidiurética (SIADH por su sigla en francés).

Afecciones cardíacas

Raro: Cardiopatías isquémicas (angor, infarto de miocardio).

Afecciones vasculares

Poco frecuente: Enrojecimiento y enfriamiento de las extremidades.

Raro: Hipotensiones severas y colapso.

Afecciones respiratorias, torácicas y del mediastino

Poco frecuente: Como con otros alcaloides de la vinca, la administración de Navelbine se asoció con broncoespasmos.

Raro: Neumopatía intersticial, en particular en los pacientes tratados con Navelbine asociada a mitomicina.

Afecciones gastrointestinales

Raro: Pancreatitis

Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo

Raro: Reacciones cutáneas generalizadas.

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
REPRESENTANTE MEDICAMENTOS
DR. RUBEN A. BENÉBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9183
APODERADO

d

5402



EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Se sospecha que Navelbine provoca efectos teratogénicos serios al ser administrado durante el embarazo

Este medicamento está contraindicado durante el embarazo (ver contraindicaciones).

Si la administración de Navelbine es una necesidad vital, debe efectuarse una consulta médica con respecto al riesgo de efectos perjudiciales para el niño cuando se prevé el tratamiento en mujeres embarazadas.

Si durante el tratamiento se produce un embarazo, debe proponerse un asesoramiento genético.

Mujeres en edad de procrear

Las mujeres en edad de procrear deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 3 meses después del tratamiento (ver contraindicaciones).

Lactancia

Se desconoce la excreción de Navelbine a través de la leche materna.

No se ha estudiado la excreción de Navelbine a través de la leche en animales.

No pueden excluirse riesgos durante la lactancia. Por consiguiente, la lactancia debe interrumpirse antes de iniciar un tratamiento con Navelbine (ver contraindicaciones).

Fertilidad

Se debe advertir a los hombres tratados con Navelbine que no deben concebir hijos durante el tratamiento y como mínimo hasta 3 meses después del tratamiento (ver contraindicaciones).

Antes de cualquier tratamiento, se aconseja prever la conservación del esperma a causa del riesgo de infertilidad irreversible como consecuencia del tratamiento con vinorelbina.

Efectos sobre la aptitud para conducir vehículos y para utilizar máquinas

No se ha efectuado ningún estudio sobre la aptitud para conducir o para utilizar máquinas, pero sobre la base de su perfil farmacodinámico, la vinorelbina no afecta a estas actividades. Sin embargo, es necesario actuar con prudencia en los pacientes tratados con vinorelbina con respecto a ciertos efectos adversos relacionados con este medicamento.

SI USTED NOTA EFECTOS INDESEADOS NO MENCIONADOS EN ESTE PROSPECTO, FAVOR DE INFORMAR A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO:

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
P.E.M.S.F.B.I.E. MEDICAMENT
D. RUBEN A. BENELBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 8188
APODERADO

α

54012



SOBREDOSIFICACIÓN:

Síntomas :

Una sobredosis con Navelbine Cápsula Blanda puede provocar hipoplasia medular a veces asociada con una infección, fiebre, íleo paralítico y trastornos hepáticos.

Procedimientos de urgencia: Deben implementarse medidas generales sintomáticas asociadas con transfusiones sanguíneas, administración de factores de crecimiento y tratamientos antibióticos de amplio espectro, en caso de que un médico lo considere necesario.

Se recomienda una supervisión minuciosa de la función hepática.

No existe ningún antídoto en caso de sobredosis.

EN CASOS DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO :

Conservar a temperatura entre +2 °C y +8 °C (en la heladera). Conservar en el envase original.

No utilizar después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

El período de vida útil para este medicamento es de 36 meses.

Medicamento sometido a prescripción hospitalaria. Prescripción reservada a los especialistas en oncología o en hematología o a los médicos competentes en cancerología.

Medicamento que necesita una vigilancia particular durante el tratamiento

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas.

PRESENTACIÓN:

NAVELBINE 20mg[®]: envase conteniendo 1 cápsulas blandas de 20 mg de vinorelbina.

NAVELBINE 30mg[®]: envase conteniendo 1 cápsulas blandas de 30 mg de vinorelbina.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS .

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. Certificado N 39.918

ROVI FARM ARGENTINA S.A.
P. 1115 F. 81 M-D IMENT
Dr. RUBEN A. BENEVBAS
CO-DIRECTOR TECNICO
M N 9183
APODERADO

2

540121



Elaborado por:

R.P. Scherer GmbH & Co. KG
69412 Eberbach
Alemania.

Titular del producto:

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
45, place Abel Gonce
92100 BOULOGNE Cedex Francia

Importado y distribuido por:

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
M.T. de Alvear 684 - 7º Piso
Tel. (54-11) 4318-9600
Ciudad de Buenos Aires

Directora Técnica:

Claudia Machalinski, Farmacéutica -Bioquímica.

Fecha de última revisión autorizada:

~~ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN BENEI BAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N.º 9183
APODERADO~~

α



000077

540/2

- si usted tiene bajo nivel de plaquetas,
- si usted necesita oxigenoterapia en forma prolongada,
- si usted está embarazada o piensa estarlo,
- si usted está amamantando,
- si usted está por vacunarse contra la fiebre amarilla o si usted acaba de vacunarse.

Precauciones de empleo y advertencias especiales

Tenga cuidado con NAVELBINE cápsula blanda:

Informe a su médico si:

- usted presenta antecedentes de crisis cardíaca o de dolor torácico severo,
- su capacidad para efectuar las actividades de la vida cotidiana está reducida significativamente,
- usted ha recibido radioterapia, cuyo campo de radiación incluye el hígado,
- usted presenta signos o síntomas de infección (por ejemplo fiebre, escalofríos, tos,
- usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta,
- usted será vacunado (para la vacuna contra la fiebre amarilla, ver contraindicaciones),
- usted está en tratamiento con fenitoína, fosfenitoína, itraconazol o posaconazol, ya que se desaconseja su asociación con Navelbine.

Antes y durante el tratamiento con Navelbine, se realizan análisis de sangre para verificar que usted puede recibir el tratamiento (verificación de su nivel de glóbulos blancos y plaquetas sanguíneas en particular). Si los resultados de los análisis no resultan satisfactorios, su tratamiento puede postergarse y pueden efectuarse análisis adicionales hasta que los resultados de los análisis vuelvan a la normalidad.

En caso de que se produzcan vómitos algunas horas después de la toma del medicamento, nunca debe repetirse la administración de esta dosis. Pregúntele a su médico si debe tomar medicamentos para evitar los vómitos.

La utilización de este medicamento está desaconsejada para los pacientes que presentan intolerancia a la fructosa (enfermedad hereditaria rara).

Interacciones con otros medicamentos

Administración de otros medicamentos

Este medicamento no debe asociarse con la vacuna contra la fiebre amarilla.

SE DESACONSEJA la asociación de este medicamento con una vacuna viva atenuada (por ejemplo, vacuna contra el sarampión, vacuna contra las paperas y vacuna contra la rubéola) con fenitoína o fosfenitoína (medicamentos antiepilépticos), con itraconazol, posaconazol (medicamentos antifúngicos).

Por favor, indique su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso si se trata de un medicamento sin receta.

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE F 815 MD 1 MEV
Dr. RUBEN A. BANELBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M N 9183
APODERADO

5432

000078



Interacciones con alimentos y bebidas

La cápsula blanda de Navelbine no se debe masticar ni chupar sino que debe tragarse entera con agua.

Es preferible tomar Navelbine en el transcurso de una comida liviana.

Navelbine no se debe tomar con bebidas calientes, ya que la cápsula se disuelve muy rápidamente.

Utilización durante el embarazo y la lactancia

Fertilidad

Se aconseja a los hombres tratados con Navelbine no concebir hijos durante el tratamiento y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento, e informarse sobre la conservación de esperma antes del tratamiento dado que Navelbine puede alterar la fertilidad masculina.

Mujeres en edad de procrear

Las mujeres en edad de procrear deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 3 meses después del tratamiento.

Lactancia

No tome Navelbine si usted está embarazada o piensa que podría estarlo.

Si usted está embarazada y tiene que recibir Navelbine, o si se produce un embarazo durante el tratamiento con Navelbine, infórmele inmediatamente a su médico y pregúntele a su médico cuáles son los riesgos potenciales para el feto.

Usted no debe tomar Navelbine si se encuentra en período de lactancia.

La lactancia debe ser interrumpida si el tratamiento con Navelbine es necesario.

Efectos sobre la aptitud para conducir vehículos y para utilizar máquinas

Conducción de vehículos y utilización de máquinas

No se ha efectuado ningún estudio sobre la aptitud para conducir o para utilizar máquinas. Sin embargo, es necesario actuar con prudencia en caso de efectos adversos asociados con este medicamento y que puede interferir con la conducción. Usted no debe conducir si no se siente bien o si su médico le ha aconsejado que no conduzca.

Lista de excipientes con efectos notorios

Información importante sobre algunos componentes de Navelbine cápsula blanda:

Si su médico le informó que usted presenta intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis, pero está pequeña cantidad no tendrá ningún efecto sobre usted.

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FIBRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN BENE BAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M N 9183
APODERADO

540 2000079



¿CÓMO TOMAR NAVELBINE CÁPSULA BLANDA?

Instrucciones para el uso correcto

Navelbine debe ser recetado por un médico calificado con experiencia en tratamientos anticancerígenos.

Navelbine debe administrarse por vía oral.

Navelbine se utiliza en pacientes mayores de 18 años.

Se desaconseja utilizar Navelbine en niños menores de 18 años.

Respetar siempre la dosis indicada por su médico.

En caso de duda, consultar con su médico o farmacéutico.

Posología, Modo y/o vía(s) de administración, Frecuencia de administración y Duración del tratamiento

Posología

Antes y durante el tratamiento con Navelbine, su médico verificará sus análisis de sangre para determinar cuándo debe comenzar el tratamiento y con qué dosis. Su médico le indicará la cantidad y la dosis de las cápsulas que debe tomar por semana.

La dosis total nunca debe superar los 160 mg por semana.

Usted nunca debe tomar Navelbine más de una vez por semana.

Frecuencia de administración

Habitualmente, Navelbine debe administrarse una vez por semana. La frecuencia de administración será determinada por su médico.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento será determinada por su médico.

Si usted toma un medicamento contra las náuseas

Pueden producirse vómitos con Navelbine (ver efectos adversos eventuales).

Si su médico le ha recetado un medicamento contra las náuseas, respete siempre la posología indicada.

El hecho de tomar Navelbine en el transcurso de una comida liviana ayudará a reducir las náuseas.

ROYAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE F. B. B. MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENEUBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9183
APODERADO

5402

000030



Modo de administración

Antes de abrir el blíster que contiene Navelbine, asegúrese de que no contiene ninguna cápsula dañada debido a que el líquido contenido en la cápsula es irritante y puede ser nocivo en caso de contacto con la piel, los ojos o las mucosas. En caso de contacto con el líquido contenido en la cápsula, lavar de inmediato minuciosamente la zona afectada con agua.

No ingiera cápsulas dañadas; informe a su médico o a su farmacéutico.

Para abrir el blíster termoformado con película que puede desprenderse:

- 1) Cortar el blíster con tijera siguiendo la línea punteada negra,
- 2) Retirar luego la película de plástico que recubre el blíster,
- 3) Luego presionar para expulsar la cápsula de la lámina de aluminio.

Cómo tomar Navelbine cápsula blanda:

- Navelbine debe ingerirse entero con agua, preferentemente con una comida liviana. Navelbine no debe tomarse con comidas calientes porque la cápsula se disolvería demasiado rápido.
- La cápsula no debe masticarse ni chuparse.
- Si usted masticó o chupó una cápsula por error, enjuáguese la boca con abundante agua y contacte a su médico inmediatamente.
- En caso de producirse vómitos pocas horas después de tomar Navelbine, informe a su médico inmediatamente; **no repetir la administración de la misma dosis.**

Síntomas e instrucciones en caso de sobredosis

Si usted tomó más Navelbine cápsula blanda de lo que debía:

Si usted tomó más Navelbine que la dosis prescrita, contáctese inmediatamente con el médico. Pueden presentarse síntomas severos relacionados con elementos de la sangre así como signos de infección (tales como fiebre, escalofríos, tos). También puede presentarse constipación severa. En ese caso, contáctese inmediatamente con su médico.

Instrucciones en caso de omisión de una dosis o de varias dosis

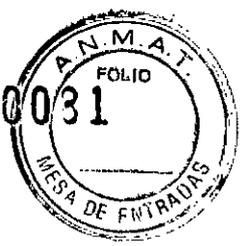
Si se olvidó de tomar NAVELBINE cápsula blanda:

No tome una dosis doble para compensar la dosis que se olvidó de tomar. Contáctese con su médico que decidirá en qué momento usted deberá tomar la dosis de Navelbine.

ROY FARM ARGENTINA S.A.
PIERRE F. BIE. MÉD. : MÉT.
Dr. RUBEN A. BENEI BAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9183
APODERADO

d

540/200031



Riesgo de síndrome de abstinencia

Si usted deja de tomar NAVELBINE cápsula blanda:

Su médico decidirá si es necesario interrumpir el tratamiento. Sin embargo, si usted desea interrumpir el tratamiento, debe discutir con su médico acerca de otras opciones de tratamiento disponibles para usted.

Si usted desea formular cualquier otra pregunta sobre la utilización de este medicamento, solicite más información a su médico o a su farmacéutico.

EN CASOS DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS EVENTUALES?

Descripción de los efectos adversos

Como todos los medicamentos, NAVELBINE cápsula blanda puede producir efectos adversos, aunque no todo el mundo puede padecerlos.

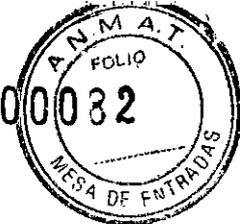
Durante el tratamiento con Navelbine, si presenta alguno de los siguientes síntomas contacte inmediatamente a su médico:

- Signos de infección severa tales como tos, fiebre y escalofríos
- Constipación severa con dolores abdominales cuando usted no ha hecho ninguna deposición durante varios días
- Mareos o aturdimiento severos al cambiar a la posición de pie
- Dolor torácico severo inhabitual
- Signos de alergia tales como picazón, dificultades respiratorias

A continuación se muestra una lista de los efectos adversos que se observaron en algunos pacientes tratados con Navelbine. Estos efectos adversos son clasificados por frecuencia de aparición decreciente.

ROVIFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE F. BIE M. D. J. MENT
Dr. RUBEN A. BENEIBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9183
APODERADO

540 2 000032



EFFECTOS ADVERSOS MUY FRECUENTES (QUE PUEDEN OCURRIR EN MÁS DE 1 DE CADA 10 PACIENTES TRATADOS)	CONDUCTA A SEGUIR
<ul style="list-style-type: none">• Sensación de náuseas (náuseas)• Vómitos	<p>Contacte inmediatamente a su médico si estos síntomas se vuelven incontrolables.</p> <p>Estos efectos adversos pueden ser controlados con un tratamiento convencional.</p> <p>No tome otra dosis si usted vomita pocas horas después de tomar Navelbine.</p>
<ul style="list-style-type: none">• La disminución de los glóbulos blancos puede causar infecciones bacterianas, virales o fúngicas que pueden afectar a diferentes partes del organismo (infecciones respiratorias, urinarias, gastrointestinales y otras eventualmente)	<p>Contacte inmediatamente a su médico, especialmente si la temperatura llega a 38°C o más.</p>
<ul style="list-style-type: none">• La disminución de los glóbulos rojos (anemia) pueden provocar palidez, fatiga o falta de aliento.• La disminución del número de plaquetas (trombopenia) puede aumentar el riesgo de sangrado o hematomas.• La pérdida de ciertos reflejos, a veces con una alteración en el sentido del tacto.	<p>Contacte inmediatamente a su médico, si cualquiera de estos síntomas se vuelve severo.</p>
<ul style="list-style-type: none">• Inflamación o aftas en la boca o la garganta (estomatitis).• Diarrea.• Constipación. Si usted sufre de dolores abdominales cuando no ha tenido deposiciones durante varios días.• Trastornos gástricos	<p>Contacte inmediatamente a su médico.</p>

ROVIFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE F 812 MED. ARGENT.
DR. RUBEN A. BEVENS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9183
APODERADO

d.

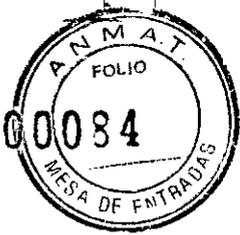


<ul style="list-style-type: none"> • Caída del cabello (alopecia), generalmente leve durante un tratamiento prolongado. • Fatiga. • Malestar. • Fiebre. • Pérdida de peso. • Pérdida del apetito (anorexia) 	<p>Consulte a su médico si los síntomas persisten.</p> <p>Estos síntomas se esperan durante la quimioterapia.</p>
<p>EFFECTOS ADVERSOS FRECUENTES</p> <p>PUUEDE OCURRIR EN 1 A 10 PACIENTES TRATADOS SOBRE 100)</p> <p style="text-align: center;">CONDUCTA A SEGUIR</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos del sueño • Dolores de cabeza • Aturdimiento • Alteración del gusto de los alimentos y bebidas. • Inflamación de la garganta y del esófago (esofagitis). • Dificultad para tragar alimentos o líquidos. • Reacciones cutáneas. • Dolores articulares. • Dolores de la mandíbula. • Dolores musculares. • Dolores en diferentes lugares del cuerpo y en el sitio del tumor. • Escalofríos. • Aumento de peso. 	<p>Consulte a su médico si los síntomas persisten.</p>

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
 PIERRE F BIE MED IMENT
 Dr. RUBEN A BENELBAS
 CO-DIRECTOR TECNICO
 M. N. 9183
 APODERADO

2

540/2000084



<ul style="list-style-type: none">• Trastornos neuromotores.• Cambios en la visión.• Aumento de la presión arterial acompañada de síntomas tales como dolores de cabeza.• Descenso de la presión arterial acompañada de síntomas tales como aturdimiento o desmayos.• Dificultades respiratorias (disnea).• Tos.• Pruebas de la función hepática con valores anormales.• Dolores, ardor y dificultad para orinar.	<p>Consulte a su médico tan pronto como sea posible, si cualquiera de estos síntomas se vuelve severo.</p>
<p>EFFECTOS ADVERSOS POCO FRECUENTES (PUEDE OCURRIR EN MÁS DE 1 PACIENTE TRATADO SOBRE 100)</p>	<p>CONDUCTA A SEGUIR</p>
<ul style="list-style-type: none">• Efectos sobre el sistema nervioso:• Dificultad para controlar los movimientos del cuerpo (ataxia).• Efectos sobre el corazón y los vasos sanguíneos:• Insuficiencia cardíaca que puede provocar dificultades respiratorias o hinchazón de los tobillos.• Frecuencia cardíaca irregular (arritmias cardíacas).• Efectos sobre el sistema gastrointestinal:• Constipación severa acompañada de dolores abdominales cuando usted no ha tenido deposiciones durante varios días (íleo paralítico).	<p>Contacte inmediatamente a su médico.</p>

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE F. BIENMEJORET
Dr. RUBEN A. BENELBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9183
APODERADO

d



EFECTOS ADVERSOS DE FRECUENCIA DESCONOCIDA	CONDUCTA A SEGUIR
<ul style="list-style-type: none"> • Niveles bajos de sodio (hiponatremia severa) en la sangre puede provocar síntomas de fatiga, confusión y contracciones musculares • Sangrado gastrointestinal. • Crisis cardíaca (infarto de miocardio en los pacientes con antecedentes clínicos, o factores de riesgos cardíacos) • Infecciones generalizadas (estado séptico) debido a un descenso importante de los glóbulos blancos. 	<p>Contacte inmediatamente a su médico.</p>

SI USTED NOTA OTROS EFECTOS ADVERSOS NO MENCIONADOS EN ESTE PROSPECTO, INFÓRMESELO A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO.

Navelbine también se comercializa como un concentrado para perfusión administrado por vía endovenosa en una vena.

La lista siguiente menciona los efectos adversos informados únicamente con Navelbine concentrado para solución para perfusión, que no se han observado con su tratamiento (oral) pero cuya presencia no se puede excluir.

EFECTOS ADVERSOS QUE OCURREN CON NAVELBINE SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN	CONDUCTA A SEGUIR
<p>Efectos adversos poco frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dificultades respiratorias (broncoespasmo) • Infección generalizada potencialmente fatal acompañada de fiebre alta (septicemia). • Sensación de frío en manos y pies (enfriamiento de las extremidades). • Sofocos. 	<p>Contacte inmediatamente a su médico.</p>

ROVIFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE F BIE M.D. MENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9189
APODERADO

5402



Efectos adversos raros

- Dificultades respiratorias (neumopatía intersticial), en particular si usted recibe otro anticancerígeno denominado mitomicina C.
- Dolores torácicos severos, crisis cardíaca (cardiopatía isquémica, angor, infarto de miocardio).
- Dolores abdominales y dorsales severos (pancreatitis).
- Disminución importante de la presión arterial que provoca aturdimiento o desmayos (hipotensión severa, colapso).

Efectos adversos de frecuencia desconocida

- Reacción alérgica generalizada (puede causar shock anafiláctico caracterizado por dificultades respiratorias severas, vértigo, colapsos...).
- Niveles bajos de sodio en sangre debidos a la hiperproducción de una hormona que provoca la retención de líquidos y que da como resultado fatiga o confusión (síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética SIADH (por su sigla en francés)).

**Contacte inmediatamente
a su médico.**

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE F BIE M.D. : M.F.T.
Dr. RUBEN A. BENEBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9189
APODERADO

540 2 000037



¿CÓMO CONSERVAR NAVELBINE CÁPSULA BLANDA?

Conservar a temperatura entre +2 °C y +8 °C (en la heladera). Conservar en el envase original.

No utilizar después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

El período de vida útil para este medicamento es de 36 meses.

Medicamento sometido a prescripción hospitalaria. Prescripción reservada a los especialistas en oncología o en hematología o a los médicos competentes en cancerología.

Medicamento que necesita una vigilancia particular durante el tratamiento

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas.

PRESENTACIÓN:

NAVELBINE 20mg[®]: envase conteniendo 1 cápsulas blandas de 20 mg de vinorelbina.

NAVELBINE 30mg[®]: envase conteniendo 1 cápsulas blandas de 30 mg de vinorelbina.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. Certificado N 39.918

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Elaborado por:

R.P. Scherer GmbH & Co. KG

69412 Eberbach

Alemania.

Titular del producto:

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

45, place Abel Gonce

92100 BOULOGNE Cedex Francia

Importado y distribuido por:

ROVAFARM ARGENTINA S.A.

M.T. de Alvear 684 - 7º Piso. Tel. (54-11) 4318-9600

Ciudad de Buenos Aires

Directora Técnica:

Claudia Machalinski, Farmacéutica -Bioquímica.

Fecha de última revisión autorizada:

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
DR. RUBEN A. BENELBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M N 9183
APODERADO