



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-121522543-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-121522543-APN-DGA#ANMAT 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 la Especialidad Medicinal denominada NAVELBINE / VINOELBINA, Forma Farmacéutica y Concentración: CAPSULAS BLANDAS / VINOELBINA 20 mg y 30 mg; y SOLUCION INYECTABLE/ VINOELBINA 10mg/1ml y 50mg/5ml; aprobada por Certificado N° 38.918.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NAVELBINE / VINOURELBINA, Forma Farmacéutica y Concentración: CAPSULAS BLANDAS / VINOURELBINA 20 mg y 30 mg; y SOLUCION INYECTABLE / VINOURELBINA 10 mg / 1 ml y 50 mg / 5 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-01256745-APN-DERM#ANMAT e IF-2023-01256585-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-01256314-APN-DERM#ANMAT e IF-2023-01256146-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.918, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-121522543-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.01.31 00:06:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.31 00:06:05 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL USUARIO:

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

COMPOSICIÓN:

NAVELBINE 20 mg: 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 mg: 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.

Excipientes con efectos notorios: etanol, sorbitol

Lea atentamente este prospecto antes de tomar este medicamento porque contiene información importante para su tratamiento.

Si tiene otras preguntas, consulte a su médico.

- **Conserve este prospecto, podría necesitar leerlo nuevamente.**
- **Si necesita más información y consejos, diríjase a su médico**
- **Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarlas, aun cuando los signos de la enfermedad sean idénticos a los suyos.**
- **Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte a su médico. Esto también se aplica a cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.**

1. ¿QUÉ ES NAVELBINE CÁPSULA BLANDA Y EN QUÉ CASOS SE UTILIZA?

Navelbine pertenece a una familia de medicamentos llamados alcaloides de la vinca utilizados para tratar ciertos tipos de cáncer.

Navelbine se utiliza para tratar ciertos tipos de cáncer de pulmón y ciertos tipos de cáncer de mama en pacientes mayores de 18 años.

Su utilización se desaconseja en niños menores de 18 años de edad.

2. ¿QUÉ DEBE USTED SABER ANTES DE TOMAR NAVELBINE CÁPSULA BLANDA

Jamás tome NAVELBINE cápsula blanda:

- Si usted es intolerante a ciertos azúcares, consulte al médico antes de tomar este medicamento
- Si usted es alérgico (hipersensible) a la vinorelbina (sustancia activa) o a un

medicamento anticancerígeno de la misma familia, llamados alcaloides de la vinca, o a uno de los demás componentes contenidos en Navelbine.

- Si usted presenta antecedentes de una operación quirúrgica del estómago o del intestino delgado o si usted presenta una patología que afecta a la absorción de los alimentos.
- Si usted tiene o ha tenido bajo nivel de glóbulos blancos (leucocitos y/o neutrófilos) o una infección severa durante las dos últimas semanas.
- Si usted tiene bajo nivel de plaquetas.
- Si usted necesita oxigenoterapia en forma prolongada.
- 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

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, (Jamás tome NAVELBINE cápsula blanda).
- Usted está en tratamiento con fenitoína e itraconazol, ya que se desaconseja su asociación con Navelbine (ver administración de otros medicamentos).
- Sufre de una enfermedad hepática grave.
- Está embarazada.

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).

Niños y adolescentes

No se recomienda su uso

Interacciones con otros medicamentos

Administración de otros medicamentos

Este medicamento no debe asociarse con la vacuna contra la fiebre amarilla (ver Jamás tome NAVELBINE cápsula blanda).

Se desaconseja la asociación de este medicamento con una vacuna viva atenuada con fenitoína (medicamentos antiepilépticos), con itraconazol (medicamentos anti fúngicos), Mitomicina C o Lapatinib (medicamentos anti cáncer) (ver Precauciones de empleo y advertencias especiales)

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

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.

Embarazo, lactancia y fertilidad

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 fértil

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

Embarazo

Si está embarazada, piensa que puede estarlo o planifica quedar embarazada, solicite consejo a su médico antes de tomar NAVELBINE porque puede haber riesgos para el niño.

Lactancia

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

Navelbine cápsula blanda contiene sorbitol, alcohol y Sodio.

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.

1. ¿CÓMO TOMAR NAVELBINE CÁPSULA BLANDA?

Respetar siempre la dosis indicada por su médico.

En caso de duda, consultar con su médico.

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 120 mg por semana a la dosis de 60 mg/m² y 160 mg por semana a 80 mg/m².

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.

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.

Para abrir el blíster 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 o farmacéutico 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.**

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.

Síntomas e instrucciones en caso de sobredosis

Si usted tomó más Navelbine que la dosis prescrita, contáctese inmediatamente con el médico. Pueden presentarse síntomas como : Infección, fiebre, íleon paralítico y trastornos hepáticos.

**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**

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

Si se olvida 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.

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.

1. ¿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
- Vértigos o aturdimientos severos al cambiar a la posición de pie que puede ser un signo de disminución importante de la presión arterial.
- Dolor torácico severo inhabitual que puede deberse a un mal funcionamiento del corazón como consecuencia de la reducción del flujo sanguíneo (enfermedad cardíaca isquémica).
- Signos de alergia tales como picazón, dificultades respiratorias, vértigo, disminución de la tensión arterial, erupción cutánea en todo el cuerpo, hinchazón de los párpados, labios o garganta

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.

Efectos adversos muy frecuentes (que pueden ocurrir en más de 1 de cada 10 pacientes)

- Infecciones en diferentes sitios;
- Náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis (aftas en la boca o la garganta), constipación y trastornos gástricos;
- Disminución de glóbulos rojos (anemia) que puede provocar palidez, fatiga o disnea;
- Disminución en los glóbulos blancos que lo hace más vulnerable a la infección;
- Disminución del número de plaquetas (trombocitopenia) que puede aumentar el riesgo de sangrado y hematomas;
- Pérdida de ciertos reflejos;
- Alopecia (caída de cabello);
- Pérdida de apetito (anorexia);
- Fatiga /malestar y fiebre;
- Pérdida de peso;

Efectos adversos frecuentes (que pueden ocurrir en 1 a 10 pacientes tratados sobre 100 pacientes):

- Temperatura superior a 38°C
- Insomnio
- Trastornos neuromotores
- Dolor de cabeza, vértigo y trastornos del gusto
- Alteración visual
- Hipertensión arterial
- Disneas, tos
- Esofagitis

- Trastornos hepáticos
- Reacciones cutáneas
- Dolores de mandíbula, mialgias, dolores localizados en el sitio del tumor
- Aumento de peso
- Trastornos génito-urinarios
- Reacciones cutáneas.

Efectos adversos poco frecuentes (que pueden ocurrir en 1 a 10 pacientes tratados sobre 1000 pacientes):

- Ataxia (dificultad de coordinación de movimientos)
- Insuficiencia y/o disritmias cardiacas
- Íleon paralítico

Otros efectos adversos de frecuencia No Conocida:

- Infección sanguínea (sepsis) asociada a síntomas tales como fiebre elevada y deterioro del estado general;
- Infarto al miocardio;
- sangrado gastrointestinal
- Baja tasa de sodio en sangre que conduce a debilidad, contracciones musculares; fatiga, confusión o pérdida de conciencia, atribuibles en ciertos casos a superproducción de la hormona causante de la retención hídrica (SIADH);
- Trombocitopenia y pancitopenia.

Este medicamento no posee derivados ni vectores típicos de TACC, sin embargo no puede definirse como Libre de Gluten ya que no puede excluirse la posibilidad de trazas ni contaminación cruzada

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, hable con su médico o con su farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Usted también puede declarar efectos adversos directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia ANMAT, al informar los efectos adversos, usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad del medicamento.

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

1. ¿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.

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 .

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.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. Certificado N 38.918

Elaborado por:

Catalent Germany Eberbach GmbH

Gammelsbacher Strasse 2

69412 Eberbach, Alemania.

Titular del producto:

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nro. 38.918

Importado y distribuido por:

Importado y distribuido por:

ROVAFARM ARGENTINA S.A.

Planta Industrial Av. Brig. Gral. Juan Manuel de Rosas 28385, B1763 Virrey del Pino, Provincia de Buenos Aires

Administración Dardo Rocha 944, B1640 Martínez, Provincia de Buenos Aires Teléfono: 011 4796-6800/ 43189600

Línea de Farmacovigilancia farmacovigilancia@sidus.com.ar

Director Técnico: Dr. Ruben Benelbas. Farmacéutico - Lic. Industrias Bioquímicas

FECHA ÚLTIMA REVISIÓN 05-2021 REF WS 018

DISPOSICIÓN ANMAT DI



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-121522543 INF PTE CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 10:18:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 10:18:44 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL USUARIO:

NAVELBINE

Vinorelbina

Solución inyectable al 1%

NAVELBINE® 10 mg/1 ml

NAVELBINE® 50 mg/5 ml

Venta bajo receta archivada

Industria Francesa

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla de 10 mg, contiene:

Vinorelbine (como bitartrato)10.00mg

Agua para inyección c.s.p 1.00 ml

Cada frasco ampolla de 30 mg, contiene:

Vinorelbine (como bitartrato)30.00 mg

Agua para inyección c.s.p 3.00 ml

Cada frasco ampolla de 40 mg, contiene:

Vinorelbine (como bitartrato)40.00 mg

Agua para inyección c.s.p 4.00 ml

Cada frasco ampolla de 50 mg, contiene:

Vinorelbine (como bitartrato)50.00 mg

Agua para inyección c.s.p 5.00 ml

Lea atentamente este prospecto antes de tomar este medicamento porque contiene información importante para su tratamiento.

Si tiene otras preguntas, consulte a su médico o a su farmacéutico.

- **Conserve este prospecto, podría necesitar leerlo nuevamente.**
- **Si tiene otras preguntas, consulte a su médico o a su farmacéutico.**
- **Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarlas, aun cuando los signos de la enfermedad sean idénticos a los suyos.**
- **Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte a su médico o a su farmacéutico. Esto también se aplica a cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.**

1. ¿QUÉ ES NAVELBINE SOLUCIÓN INYECTABLE EN FRASCO Y EN QUÉ CASOS SE UTILIZA?

Navelbine pertenece a una familia de medicamentos llamados alcaloides de la vinca utilizados para tratar el cáncer.

Navelbine se presenta bajo la forma de solución inyectable administrada por vía endovenosa.

Navelbine se utiliza para tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de mama metastásico.

Su utilización se desaconseja en niños menores de 18 años de edad.

2. ¿QUÉ DEBE USTED SABER ANTES DE TOMAR NAVELBINE SOLUCIÓN INYECTABLE EN FRASCO?

Jamás tome NAVELBINE solución inyectable en frasco:

- si usted es alérgico (hipersensible) a la vinorelbina (sustancia activa) o a otros alcaloides de la vinca,
- si es alérgico a uno de los demás componentes que contiene Navelbine,
- si tiene o ha tenido bajo nivel de glóbulos blancos (neutrófilos) o una infección severa durante las dos últimas semanas,
- si tiene bajo nivel de plaquetas,
- si se encuentra en período de lactancia,
- si está por vacunarse contra la fiebre amarilla o si acaba de vacunarse.

Precauciones de empleo y advertencias especiales

Informe a su médico si:

- presenta antecedentes de crisis cardíaca o de dolor torácico severo,
- ha recibido radioterapia, cuyo campo de radiación incluye el hígado,
- presenta signos o síntomas de infección (por ejemplo fiebre, escalofríos, o tos)
- va a ser vacunado,
- está embarazada
- su función hepática no presenta valores normales.

Se desaconseja la administración de NAVELBINE con una vacuna viva atenuada (que no sea la vacuna contra la fiebre amarilla, No usar Navelbine).

Antes y durante el tratamiento con Navelbine, se realizan análisis de sangre para verificar que usted puede recibir el tratamiento. 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.

Niños y adolescentes

Sin objeto

Interacciones con otros medicamentos

Este medicamento no debe asociarse con la vacuna contra la fiebre amarilla (ver No usar Navelbine).

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, ketoconazol, posaconazol (medicamentos antifúngicos), mitomicina C o lapatinib (medicamentos anticancer) (ver Precauciones de empleo y advertencias especiales).

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

Interacciones con alimentos y bebidas

Hasta el momento no hay interacciones conocidas con los alimentos y bebidas durante el uso de NAVELBINE.

Embarazo, lactancia y fertilidad

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.

Embarazo

Si está embarazada, piensa que puede estarlo o está planificando quedar embarazada, solicite consejo a su médico antes de tomar NAVELBINE porque puede haber riesgos para el niño.

Lactancia

Usted no debe tomar NAVELBINE si se encuentra en período de lactancia.
La lactancia debe ser interrumpida si el tratamiento con NAVELBINE es necesario.

Deportistas

No aplica

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 pueden interferir con la conducción. Usted no debe conducir si no se siente bien o si su médico le ha aconsejado que no conduzca.

3. ¿CÓMO UTILIZAR NAVELBINE, SOLUCIÓN INYECTABLE EN FRASCO?

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. Los resultados de sus análisis permitirán decidir si usted puede o no recibir el tratamiento. La dosis dependerá al mismo tiempo de su estatura, de su peso y de su estado general. Su médico calculará su superficie corporal y determinará la dosis que usted recibirá.

Modo de administración

NAVELBINE debe ser diluida antes de su administración. NAVELBINE debe ser administrada únicamente por vía endovenosa. El tratamiento será administrado por perfusión durante un período de 6 a 10 minutos. Después de la administración se irriga la vena abundantemente por medio de una solución estéril.

Frecuencia de administración

Habitualmente, NAVELBINE debe administrarse una vez por semana. La frecuencia será determinada por su médico.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento será determinada por su médico.

Síntomas e instrucciones en caso de sobredosis

Si usted tomó más NAVELBINE Solución inyectable en frasco más de lo que debía administrar:

La dosis de NAVELBINE es determinada con precaución y verificada por su médico y su farmacéutico.

Sin embargo, en caso de que usted recibiera mayor cantidad de NAVELBINE de la que debería recibir, contáctese inmediatamente con su 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 deja de recibir NAVELBINE Solución inyectable en frasco:

Su médico decidirá cuándo debe detener su tratamiento. Sin embargo, si usted quiere dejar este tratamiento antes de lo esperado, debe analizar otras opciones con su médico.

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

Este medicamento es libre de gluten

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

4. ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS EVENTUALES?

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

Durante la utilización de NAVELBINE, si presenta alguno de los siguientes síntomas, debe contactar inmediatamente a su médico:

- Signos de infección severa tales como tos, fiebre y escalofríos, pueden ser signos de una infección generalizada (septicemia), a veces severa.
- Constipación severa con dolores abdominales cuando no ha hecho ninguna deposición durante varios días

- Vértigos o aturdimiento severos al cambiar a la posición de pie que pueden ser un signo de una caída importante de la presión arterial.
- Dolor torácico severo inhabitual que puede deberse al mal funcionamiento del corazón como consecuencia de la reducción del flujo sanguíneo, también se llama infarto al miocardio (a veces mortal)
- Signos de alergia tales como picazón, dificultades respiratorias, erupción cutánea en todo el cuerpo, hinchazón de los párpados, labios o garganta.

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.

REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos secundarios informados como casos no aislados están enumerados a continuación por Sistema de clase de órgano y por frecuencia.

Las frecuencias se definen de la manera siguiente: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuentes ($> 1/100, < 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1.000, \leq 1/100$), raras ($> 1/10.000, \leq 1/1.000$), muy raras ($\leq 1/10.000$), según la convención de frecuencia MedDRA y la clasificación por sistema de órganos.

Los efectos secundarios más frecuentemente informados son: depresión medular con neutropenia, anemia, trastornos neurológicos, toxicidad gastrointestinal con náuseas, vómitos, estomatitis y constipación, elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, alopecia y flebitis local.

-

Los efectos adversos adicionales combinados surgidos de la experiencia post-AMM y los ensayos clínicos se han ajustado de acuerdo con la clasificación MedDRA con una frecuencia desconocida.

Información detallada:

Los efectos adversos se describen según la clasificación de la OMS (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).

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infecciones bacterianas, virales o fúngicas en diferentes localizaciones, (respiratoria, urinaria, gastrointestinal...) de intensidad leve a moderada y habitualmente reversible después de un tratamiento apropiado.

Poco frecuentes:

- Sepsis severa con falla orgánica.
- Septicemia.

Muy raras:

- Septicemia complicada y a veces fatal.

(NO CONOCIDA)

- Neutropenia séptica.

- Infección neutropénica G3-4

Afecciones hematológicas y del sistema linfático

Muy frecuentes:

- Depresiones de la médula ósea que provocan sobre todo neutropenias (G3: 24,3%; G4: 27,8%), reversibles dentro de los 5 a 7 días y no acumulativa en el tiempo.
- Anemia (G3-4: 7,4%).

Frecuentes:

- Trombocitopenia (G3-4: 2,5%) raramente severa.

: (NO CONOCIDA)

- Neutropenia febril.
- Pancitopenia
- Leucopenia G1-4

Afecciones del sistema inmunitario

(NO CONOCIDA)

Reacciones alérgicas sistémicas tales como anafilaxis, shock anafiláctico o reacción de tipo anafilactoide.

Afecciones endócrinas

(NO CONOCIDA)

Secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH, por su sigla en francés).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras:

- Hiponatremia severa.

(NO CONOCIDA)

- Anorexia.

Afecciones del sistema nervioso

Muy frecuentes:

- Trastornos neurológicos (G3-4: 2,7%) incluyendo . pérdida de reflejos profundos tendinosos.
- Después de un tratamiento prolongado, se han reportado casos de debilidad en los miembros inferiores.

Poco frecuentes:

- Parestesia severa con trastorno de la sensibilidad y/o motores.

Estos efectos son generalmente reversibles

s: (NO CONOCIDA):

- Dolor de cabeza
- Vértigos
- Ataxia

Afecciones cardíacas

Raras:

- Cardiopatías isquémicas (angina de pecho, infarto de miocardio, ocasionalmente fatal).

Muy raras:

- Taquicardia, palpitaciones y trastornos del ritmo cardíaco.

: **(NO CONOCIDA)**

- Insuficiencia cardíaca

Afecciones vasculares

Poco Frecuentes:

- Hipotensión, hipertensión, sofocos y enfriamiento de las extremidades.

Raras:

- Hipotensión severa, colapso.

Afecciones respiratorias, torácicas y del mediastino

Poco frecuentes:

- Al igual que los otros alcaloides de la vinca, Navelbine es susceptible de provocar estados disneicos y broncoespasmo.

Raras:

- Neumopatías intersticiales ocasionalmente fatal.

: **(NO CONOCIDA)**

- Tos G1-2
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda a veces fatal.

Afecciones gastrointestinales

Muy frecuentes:

- Estomatitis (G1-4: 15% con Navelbine en monoterapia).
- Náuseas, vómitos (G 1-2: 30,4% y G 3-4: 2,2%) la aparición de náuseas y de vómitos puede reducirse mediante un tratamiento antiemético.
- La constipación es el principal síntoma (G3-4: 2,7%) evolucionando raramente hasta el íleo paralítico con Navelbine en monoterapia y (G3-4: 4,1%) con Navelbine en asociación con otros citotóxicos.

Frecuentes:

- Diarrea habitualmente leve a moderada.

Raras:

- Íleo paralítico, el tratamiento puede retomarse en cuanto se recupera la normalidad de la motilidad intestinal.

- Pancreatitis.

(NO CONOCIDA)

- Sangrado gastrointestinal
- Diarreas severas
- Dolores abdominales

Afecciones hepatobiliares

Muy frecuentes:

- Elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas (G1-2) sin síntoma clínico (SGOT 27,6% y SGPT 29,3%).

: (NO CONOCIDA)

- Trastornos de la función hepática

Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes:

- Alopecia generalmente de intensidad leve (G3-4: 4,1% en monoterapia).

Raras:

- Reacciones cutáneas generalizadas.

(NO CONOCIDA)

- Síndrome Eritrodisestesia palmoplantar

Afecciones músculoesqueléticas y sistémicas

Frecuentes:

- Artralgia, incluyendo dolor en la mandíbula y mialgia.

Trastornos generales y anomalías en el sitio de administración

Muy frecuentes:

- Las reacciones observadas en el punto de inyección pueden ser eritemas, sensaciones de quemaduras, decoloración de la vena y flebitis localizadas (G3-4: 3,7% con Navelbine en monoterapia).

Frecuentes:

- Astenia, fatiga, fiebre, dolor localizado en varios lugares incluyendo el sitio del tumor fueron observados en pacientes que recibieron Navelbine.

Raros:

- Necrosis local. Estos efectos pueden limitarse con un posicionamiento correcto de la aguja o el catéter en la vena así como de una inyección en bolo seguida de la irrigación de la vena.

(NO CONOCIDA)

- Escalofríos G1-2

Investigaciones:

: (NO CONOCIDA)

- Pérdida de Peso

Si usted sufre de uno de estos efectos adversos o si presenta otro síntoma o una sensación inhabitual, debe contactarse lo antes posible con su médico, con su farmacéutico o su enfermera.

SI OBSERVA EFECTOS ADVERSOS NO MENCIONADOS EN ESTE PROSPECTO, O SI CIERTOS EFECTOS ADVERSOS PUEDEN LLEGAR A SER GRAVES, POR FAVOR INFORME A SU MÉDICO O A SU FARMACÉUTICO.

5. ¿CÓMO CONSERVAR NAVELBINE SOLUCIÓN INYECTABLE EN FRASCO?

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

No utilizar navelbine después de la fecha de vencimiento mencionada en el frasco o en la caja (VENC)

Conservar en frío (entre 2 y 8°C) y al abrigo de la luz en su envase original. No congelar.

El período de vida útil para este medicamento es de 36 meses. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes.

Después de la dilución de NAVELBINE en una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o en una solución de glucosa al 5%, la estabilidad físico-química de la solución diluida se ha demostrado durante 8 días a temperatura ambiente de (20° C +/- 5° C) o en refrigerador (+2° C a +8° C) al abrigo de la luz, en un frasco de vidrio neutro, o en una bolsa en PVC o en acetato de vinilo.

Sin embargo, desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. En caso de utilización no inmediata, la duración y las condiciones de conservación después de la dilución y antes de la utilización son de exclusiva responsabilidad del usuario y no debe exceder las 24 horas a una temperatura comprendida entre +2°C y + 8°C, excepto en caso de dilución realizada en condiciones de asepsia debidamente controlada y validada.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 1 ml, y 5 ml.

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 y no puede repetirse sin nueva receta médica.

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

Medicamento que necesita una vigilancia particular durante el tratamiento y no puede repetirse sin nueva receta médica.

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:

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
Avenue du Béarn Idron 64320 IDRON- FRANCIA

Titular del producto:

PIERRE FABRE MEDICAMENT

En Argentina:

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. Certificado N°38.918

Importado y distribuido por:

ROVAFARM ARGENTINA S.A.

Bouchard 710 Piso 11 C1106ABL

Tel. 4318-9600. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Ruben Benelbas. Farmacéutico - Lic. Industrias Bioquímicas

Fecha de última revisión 05-2022 Ref. WS018

DI ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-121522543 INF PTE INY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 10:18:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 10:18:57 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

NAVELBINE 20 y 30mg
VINOURELBINA
Capsulas Blandas
Venta bajo Receta Archivada
Industria Francesa

COMPOSICIÓN:

NAVELBINE 20 mg: 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 mg: 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.

Excipientes con efectos notorios: etanol, sorbitol

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Citostático

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Cáncer de mama avanzado en monoterapia, tras recaída o refractariedad a un régimen quimioterápico que incluya antraciclinas y taxanos.

Cáncer de pulmón no microcítico estadio III o IV, en monoterapia o en combinación con carboplatino o cisplatino.

El uso de vinorelbina cápsulas será considerado en los casos en que no sea posible la administración de vinorelbina intravenosa.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Farmacodinamia:

Clase farmacoterapéutica: Agentes Antineoplásico. Alcaloides de la vinca y análogos; código ATC: L01CA04.

Vinorelbina es un citotóxico anti-neoplásico de la familia de los vinca-alcaloides, pero a diferencia de otros vinca-alcaloides, la fracción catarantina de la vinorelbina ha sufrido una modificación estructural. A nivel molecular, 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. La inducción de esperilización de la tubulina es inferior que la producida por la vincristina.

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

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de vinorelbina 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 intravenosa en 33 y 46 pacientes pediátricos afectados de tumores sólidos recurrentes que incluían rhabdomyosarcomas, otros sarcomas de los tejidos blandos, sarcoma de Ewing, liposarcomas, sarcoma sinovial, fibrosarcomas, cáncer del sistema nervioso central, osteosarcomas, y neuroblastomas, a dosis de 30 ó 33,75 mg/m² los días D1 y D8 cada 3 semanas, o 1 dosis una vez por semana durante 6 semanas cada 8 semanas no mostraron actividad clínica significativa. El perfil de toxicidad fue similar al descrito en la población adulta (ver posología y modo de administración).

FARMACOCINÉTICA:

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

Absorción

Tras la administración oral, vinorelbina se absorbe rápidamente y se alcanza la T_{máx} entre 1.5 a 3 horas con una concentración plasmática máxima (C_{max}) de alrededor de 130 ng/ml después de una dosis de 80 mg/m².

La biodisponibilidad absoluta es de alrededor el 40% y la ingestión simultánea de comida no altera la absorción de vinorelbina.

La vinorelbina oral a 60 y 80 mg/m² produce una exposición en sangre comparable a la obtenida con la vinorelbina intravenosa a 25 y 30 mg/m² respectivamente de la forma i.v.

La variabilidad interindividual de la exposición es equivalente después de la administración por vía intravenosa y por vía oral.

La exposición en sangre a la vinorelbina aumenta proporcionalmente con la dosis hasta 100 mg/m².

Distribución

El volumen de distribución a nivel estable fue extenso, de media 21,2 l/kg (límites: 7.5-39.7 l/kg) lo que indica una distribución tisular extensa.

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%).

Existe una captación significativa de vinorelbina en el pulmón, valorada en biopsias quirúrgicas pulmonares que demostraron una concentración hasta 300 veces más alta que en suero.

No se detectó vinorelbina en el sistema nervioso central.

Biotransformación

Todos los metabolitos de la vinorelbina se forman por la isoforma CYP 3A4 de los citocromos P450 con excepción de la 4-O-deacetil-vinorelbina formado por carboxilesterasas. El único metabolito activo y el mayoritario en sangre es el 4-O-desacetilvinorelbina.

No se observan sulfuroconjugados ni glucuronoconjugados.

Eliminación

La vida media terminal de vinorelbina es, aproximadamente, de 40 horas. El aclaramiento sanguíneo es elevado, cercano al flujo sanguíneo hepático, y es de 0,72 l/h/kg (intervalo: 0,32 - 1,26 l/h/kg).

La eliminación renal es baja (<5% de la dosis administrada) y consiste mayoritariamente en el compuesto original. La excreción biliar es la principal vía de eliminación, tanto de los metabolitos como de la vinorelbina inalterada, que es el principal compuesto recuperado.

Poblaciones especiales de pacientes:

Insuficiencia renal y hepática

No se han evaluado los efectos de la disfunción renal sobre la farmacocinética de vinorelbina. No obstante, no está indicado reducir la dosis de vinorelbina en caso de insuficiencia renal, ya que su eliminación por vía renal es baja.

La farmacocinética de la vinorelbina por vía oral no se modificó tras la administración de 60 mg/m² en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina < 1,5 x LSN, y ALT y/o AST 1,5 x 2,5 x LSN) y de 50 mg/m² en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina 1,5 a 3 x LSN, independientemente de los niveles de ALT y AST). No hay datos disponibles para los pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto, el uso de Navelbine no está recomendado (ver posología y forma de administración).

Pacientes de edad avanzada

Un estudio con vinorelbina en pacientes de edad avanzada (≥70 años) afectados con CPNM 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 cuando se incrementa la dosis de Navelbine cápsulas blandas (ver posología y modo de administración).

Relaciones entre farmacocinética y farmacodinámica

Se ha demostrado una fuerte relación entre el nivel de exposición sanguínea y la depleción de los leucocitos y de los polimorfonucleares.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Navelbine debe administrarse únicamente por vía oral.

Navelbine capsula blanda debe tomarse con agua sin masticar ni chupar la capsula. Se recomienda tomar la cápsula con algo de comida.

No deben tomar la cápsula blanda con una bebida caliente ya que podría disolver la cápsula rápidamente.

La administración de vinorelbina deberá ser realizada por personal con experiencia en la utilización de quimioterapia.

Posología

En adultos

En monoterapia:

La posología recomendada es:

Tres primeras administraciones:

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

Administraciones siguientes:

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

Número de neutrófilos al momento de las 3 primeras administraciones de 60mg/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 4 ^a 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 se sitúa más de una vez 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.

Número de neutrófilos Después de la 4 ^a Administración de 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 no se ha situado más de una vez entre 500 y 1000/ mm³ durante las tres administraciones en dosis de 60 mg/m², según se ha especificado previamente respecto de las primeras 3 administraciones.

Para regímenes de combinación, la dosis y la frecuencia se adaptarán al protocolo de tratamiento.

En base a los estudios clínicos se ha demostrado que la dosis oral de 80 mg/m² se corresponde a 30 mg/m² de la forma intravenosa y 60 mg/m² a 25 mg/m².

Esto ha sido la base para los regímenes de combinación que alternan la forma intravenosa y oral para mejorar la comodidad del paciente.

Para regímenes de combinación, la dosis y la frecuencia de administración se adaptarán al tratamiento.

Incluso para pacientes con Superficie Corporal $\geq 2 \text{ m}^2$, la dosis total nunca debería exceder de 120 mg por semana a la dosis de 60 mg/m² y 160 mg por semana a 80 mg/m²).

Pacientes de edad avanzada:

La experiencia clínica no ha detectado diferencias significativas entre los pacientes de edad avanzada con respecto a la tasa de respuesta, aunque no puede excluirse una mayor sensibilidad de algunos de estos pacientes. La edad no modifica la farmacocinética de la vinorelbina. (Ver propiedades farmacocinéticas)

Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños, por lo que no se recomienda su uso (ver propiedades farmacodinámicas).

Pacientes con insuficiencia hepática

Vinorelbina puede administrarse a la dosis estándar de 60 mg/m²/semana en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina $< 1,5 \times \text{LSN}$, y ALT y/o AST \times entre 1,5 y 2,5 $\times \text{LSN}$). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina entre 1,5 y 3 $\times \text{LSN}$, independientemente de los niveles de ALT y de AST), vinorelbina debe administrarse a una dosis de 50 mg/m²/semana. No se recomienda la administración de vinorelbina en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que no hay datos suficientes para determinar en estos pacientes la farmacocinética, la eficacia y la seguridad. (Ver advertencias especiales, precauciones de empleo, propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para el uso/ manipulación. Para abrir el envase

- Cortar el blíster lo largo de la línea negra.
- Quitar la lámina de plástico blando.
- Empujar la cápsula a través de la lámina de aluminio.

Las cápsulas alteradas no deben tragarse y deben devolverse a la farmacia o al médico para que sigan el procedimiento habitual de destrucción de la vinorelbina.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad conocida a vinorelbina u otros alcaloides de la vinca o a cualquier otro componente.

- Patología que afecta la absorción en forma significativa.
- Antecedentes de resección quirúrgica significativa del estómago o del intestino delgado.
- Recuento de neutrófilos $< 1500/\text{mm}^3$ o infección severa actual o reciente (en el periodo de 2 semanas).
- Recuento de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$.
- Pacientes que requieren oxigenoterapia a largo plazo.
- Lactancia (ver embarazo y lactancia)
- En combinación con la vacuna de la fiebre amarilla (ver interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE EMPLEO:

Advertencias especiales:

Vinorelbina debe ser prescrito por un médico con experiencia en el uso de la quimioterapia y con instalaciones para monitorizar medicamentos citotóxico.

Si el paciente mastica o chupa la cápsula por error, el líquido es irritante. Enjuagar la boca con agua o preferentemente o con solución salina.

El contenido de la cápsula es irritante, por lo que si esta se rompe o se altera, el líquido puede causar lesión si entra en contacto con la piel, mucosas u ojos. No deben tomarse las capsulas dañadas, sino que deben ser retornadas a la farmacia o al médico para ser destruidas de manera apropiada. Si tiene lugar algún contacto con el contenido de la cápsula, proceder al lavado inmediato con agua abundante o, preferentemente, con solución salina normal.

En caso de vómitos a las pocas horas de la toma del fármaco, no repetir nunca la administración de esta dosis. El tratamiento de apoyo como los antagonistas 5HT_3 (por ejemplo: ondansetron, granisetron) puede reducir la aparición de vómitos. (Ver interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones).

El tratamiento Navelbine (vinorelbina) cápsulas blanda, está asociada con una mayor incidencia de náuseas/vómitos que la formulación intravenosa. Se recomienda la profilaxis primaria con antieméticos.

Debe realizarse un seguimiento hematológico estricto durante el tratamiento (determinación del nivel de hemoglobina, neutrófilos y recuento de plaquetas el día de cada nueva administración).

La dosis se debe fijar en función del estado hematológico.

- Si el recuento de neutrófilos es inferior a $1500/\text{mm}^3$ y/o el recuento de plaquetas es inferior a $100000/\text{mm}^3$, debe retrasarse el inicio del tratamiento hasta la recuperación.
- Con respecto al aumento de la dosis de 60 a $80\text{ mg}/\text{m}^2$ por semana, después de la tercera administración. (ver posología y modo de administración).
- Para las administraciones a $80\text{ mg}/\text{m}^2$, si el recuento de neutrófilos desciende por debajo de $500/\text{mm}^3$ o se sitúa más de una vez entre 500 y $1000/\text{mm}^3$, la administración no solo habría de retrasarse hasta la recuperación, sino también reducirse a $60\text{ mg}/\text{m}^2$

por semana. Es posible aumentar la dosis desde 60 a 80 mg/m² por semana. (ver posología y modo de administración).

Durante los estudios clínicos en los que los tratamientos se iniciaron con 80 mg/m², unos pocos pacientes desarrollaron complicaciones por una neutropenia excesiva, incluyendo las que cursan con estado de bajo rendimiento. Por consiguiente, se recomienda que la dosis inicial sea de 60 mg/m², aumentando a 80 mg/m² en el caso de que ésta se tolere bien. (Ver posología y modo de administración).

Si los pacientes presentan signos o síntomas que sugieren infección, deben realizarse un examen inmediato.

Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

El contenido de sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral de forma concomitante.

Este medicamento contiene 5 mg de alcohol (etanol) en cada cápsula de 20mg y 7,5 mg de alcohol (etanol) en cada cápsula de 30mg. La cantidad en cada cápsula de este medicamento es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o 1 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23mg) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento contiene sorbitol.

Precauciones particulares de empleo:

Debe tenerse especial cuidado al prescribir este fármaco a pacientes

- Antecedentes de patología cardíaca isquémica (ver efectos adversos)
- Con bajo estado funcional.

Vinorelbina no debe administrarse concomitantemente con radioterapia si el campo incluye el hígado.

Este medicamento está específicamente contraindicado en combinación con la vacuna de la fiebre amarilla y no se recomienda su uso concomitante con otras vacunas vivas atenuadas. Se debe tener precaución al combinar vinorelbina con agentes inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 (Ver interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción), y no se recomienda el uso concomitante con fenitoína (como todos los citotóxicos) y con itraconazol (como todos los alcaloides de la vinca).

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

- 60 mg/m² en pacientes con trastornos hepática leve (bilirrubina < 1,5 xLSN, y ALT y/o AST de 1,5 a 2,5 x LSN),
- 50 mg/m² en pacientes con trastornos hepático moderado (bilirrubina entre 1,5 a 3 x LSN, independientemente de los niveles de ALT o de AST).

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

No se han estudiado el uso oral de vinorelbina en pacientes con trastornos hepáticos grave, por consiguiente, su utilización no se recomienda en estos pacientes (ver posología y modo de administración, y propiedades farmacocinéticas).

Como la excreción renal es bajo, no hay razón farmacocinética para reducir la dosis de Vinorelbina en pacientes con insuficiencia renal (ver indicaciones terapéuticas, propiedades farmacocinéticas).

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños, por lo que no se recomienda su uso.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES:

Interacciones comunes con todos los citotóxicos

En razón del aumento del riesgo trombótico al momento de las afecciones tumorales, es frecuente un tratamiento anticoagulante. La elevada variabilidad intraindividual de la coagulabilidad durante la enfermedad, y la eventualidad de interacciones entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerosa requieren, si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, incrementar la frecuencia de monitorización del INR (International Normalised Ratio).

Uso concomitante contraindicado:

Vacuna de la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad vacunal sistémica fatal.

Uso concomitante no recomendado

- **Vacunas vivas atenuadas** (para la vacuna de la fiebre amarilla, ver uso concomitante contraindicado): riesgo de enfermedad vacunal sistémica, posiblemente fatal. Este riesgo es mayor en pacientes que están inmunodeprimidos por su enfermedad subyacente. Se recomienda usar una vacuna inactivada si existe (poliomielitis).
- **Fenitoína:** Riesgo de exacerbación de convulsiones resultante del descenso de la absorción digestiva de fenitoína por un citotóxico, o de pérdida de la eficacia del citotóxico debido al aumento de su metabolismo hepático por la fenitoína.

- **Uso concomitante a tener en consideración**

Ciclosporina, tacrolimus: excesiva inmunodepresión con riesgo de linfoproliferación.

Interacciones específicas de alcaloides de la vinca:

- **Uso concomitante no recomendado:**

Itraconazol: aumento de la neurotoxicidad de los alcaloides de la vinca debido al descenso de su metabolismo hepático.

- **Uso concomitante a tener en consideración:**

Mitomicina C: riesgo de broncoespasmos y disneas aumentados, en raros casos se ha observado una neumonía intersticial.

Debido a que los alcaloides de la vinca actúan como sustratos para la P-glicoproteína, y a falta de estudios específicos, debe tenerse precaución al combinar vinorelbina con moduladores potentes de este transportador de membrana.

INTERACCIONES ESPECÍFICAS PARA LA VINOURELBINA

Es probable que la combinación de vinorelbina y de otros medicamentos con toxicidad conocida en la médula ósea incremente las reacciones adversas mielosupresoras.

No existe ninguna interacción farmacocinética mutua en caso de asociación de Navelbine con cisplatino durante diversos ciclos de tratamiento. Sin embargo, la incidencia de la granulocitopenia asociada a vinorelbina en combinación con cisplatino es mayor que la asociada a vinorelbina como único agente.

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

Dado que CYP 3A4 está principalmente implicado en el metabolismo de la vinorelbina, la asociación con inhibidores potentes de esta isoenzima (como ketoconazol, itraconazol) puede aumentar las concentraciones sanguíneas de la vinorelbina y la combinación con inductores potentes de esta isoenzima (p.ej. rifampicina, fenitoína) puede disminuir la concentración sanguínea de la vinorelbina.

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

Se ha sugerido un incremento de la incidencia de neutropenia en grado 3/4 cuando se asociaron vinorelbina intravenosa y lapatinib en un ensayo clínico de fase I. En este estudio, la dosis recomendada de vinorelbina endovenosa en un esquema cada 3 semanas en día 1 y en día 8 fue de 22,5 mg/m² cuando se combina con lapatinib 1000 mg/día. Este tipo de combinación debería administrarse con precaución.

La comida no afecta la farmacocinética de 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).

Las reacciones adversas notificadas se enumeran a continuación, clasificadas por órganos del sistema y por frecuencia.

Reacciones adversas adicionales a partir de la experiencia de post-comercialización y de los ensayos clínicos se han añadido de acuerdo a la clasificación de MedDRA con la frecuencia conocida.

Las reacciones fueron descritas usando los criterios de toxicidad común del NCI

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100, < 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/ 1.000, < 1/100$
Raras	$\geq 1/ 10.000, < 1/1.000$
Muy raro	$< 1/10.000$
No conocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Efectos adversos notificadas con Navelbine cápsula blanda

Experiencia Pre-Comercialización: Las reacciones adversas notificadas más frecuente son depresión de la médula ósea con neutropenia, anemia y trombocitopenia, toxicidad gastrointestinal con náuseas, vómitos, diarreas, estomatitis y estreñimiento. Fatiga y fiebre fueron notificadas también de manera muy frecuente

Experiencia Post- Comercialización: Navelbine cápsula blanda es utilizada en monoterapia o en asociación con otros agentes quimioterapéuticos tales como cisplatino y capecitabina.

Los órganos y sistemas afectados de manera más frecuente durante la experiencia de post-comercialización son: Trastornos de la sangre y del sistema linfático, "Trastornos gastrointestinales y Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Esta información concuerda con la experiencia de pre-comercialización.

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales o fúngicas, sin neutropenia, en diferentes localizaciones GI-4; 12,7%; G3-4: 4,4%

Frecuentes: Infecciones bacterianas, virales o fúngicas resultantes de una depresión de la médula ósea y/o compromiso del sistema inmunitario (infecciones neutropénica) suelen ser reversibles con el tratamiento apropiado. Infecciones neutropénica G3-4: 3,5%

No conocida: Sepsis neutropénica. Septicemia complicada y a veces fatal. Sepsis severa, a veces con falla de otros órganos. Septicemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Depresión de la médula ósea causando sobretodo neutropenia G1-4: 71,5%; G3: 21,8%; G4: 25,9%, es reversible y es la toxicidad limitante de dosis.

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

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

Trombocitopenia G1 -2: 10,8%.

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

No conocida: Trombocitopenia G3-4, Pancitopenia

Trastornos Endocrinos

No conocida: Secreción inapropiada de la Hormona Antidiurética (SIADH)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Anorexia G 1-2: 34,5%; G 3-4: 4,1%

No conocida: Hiponatremia severa.

Trastornos psiquiátricos

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

Trastornos del sistema nervioso central

Muy frecuentes: Trastornos neurosensoriales (G1 - 2: 11,1%) Se limitaron generalmente a la pérdida de reflejos tendinosos y con poca frecuencia fueron graves.

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

Dolor de cabeza G1-4: 4,1%, G 3 -4: 0,6%.

Vértigo G1 -4: 6%, G3-4: 0,6%.

Trastornos del gusto G1-2: 3,8%.

Poco frecuentes: Ataxia de grado 3: 0,3%.

Trastornos oculares

Frecuentes: Alteración Visual G1 -2: 1,3%.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Insuficiencia cardíaca y disritmia cardíacas.

No conocida: Infarto de miocardio en pacientes que presentan antecedentes de trastornos cardiacos, o factores de riesgo cardíacos.

Trastornos vasculares

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

Hipotensión arterial G1-4: 2,2%; G3-4: 0,6%.

Trastornos respiratorias. torácicas y del mediastino

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

Trastornos gastrointestinales

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

Vómitos G1 -4: 54,7 %; G3 -4: 6,3%; El tratamiento de apoyo (como setrones por vía oral) puede reducir la aparición de náuseas y vómitos.

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

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 morfinomiméticos.

Trastornos gástricos G1 -4: 11,7%.

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

Poco frecuentes: Íleo paralítico G3 -4 (0,9%) [Excepcionalmente fatal]. El tratamiento puede reiniciarse tras la recuperación de movilidad intestinal normal.

No conocida: Sangrado gastrointestinal

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: trastornos hepáticos: G1 - 2: 1,3%

No conocida: Aumento transitorio en las pruebas de la función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

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

Trastornos músculo-esqueléticas y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia, en particular dolores de mandíbula. Mialgia (G1 -4: 7%; G3 -4: 0,3%).

Trastornos del riñón y de las vías urinarias.

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

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

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

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

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

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

Escalofríos: G1 -2: 3,8%.

Exploraciones complementarias

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

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Los datos sobre la utilización de vinorelbina en mujeres embarazadas son insuficientes. Los estudios en animales han mostrado embriotoxicidad y teratogénesis.

Sobre la base de los resultados de estos estudios realizados en animales y de la acción farmacológica del medicamento, hay un riesgo potencial de anomalías embrionarias y fetales.

Durante el embarazo no debe utilizarse vinorelbina, a menos que el beneficio individual supere claramente cualquier riesgo potencial.

Si se produce un embarazo durante el tratamiento, la paciente debe ser informada sobre los riesgos para el feto y se debe llevar a cabo una estrecha monitorización. Se debe considerar la posibilidad de un asesoramiento genético.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce la excreción de vinorelbina a través de la leche materna humana.

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

No se pueden excluir un riesgo durante la lactancia. Por consiguiente, la lactancia debe interrumpirse antes de iniciar un tratamiento con vinorelbina (ver contraindicaciones).

Fertilidad

Se debe advertir a los hombres tratados con vinorelbina 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 capacidad para conducir vehículos y para utilizar máquinas

No se ha efectuado ningún estudio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, en base al perfil farmacodinámico, la vinorelbina no afecta estas actividades. Sin embargo, es necesario la precaución en pacientes tratados con vinorelbina, considerando algunos de los efectos adversos del medicamento (Ver reacciones adversas).

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, hable con su médico o con su farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Usted también puede declarar efectos adversos directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia ANMAT, al informar los efectos adversos, usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad del medicamento.

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

Síntomas:

Una sobredosis con vinorelbina puede producir hipoplasia de la médula ósea asociada con infección, fiebre, íleo paralítico y trastornos hepáticos.

Procedimientos de urgencia: Deben implementarse medidas generales que el medico considere necesarias junto con transfusión de sangre, factores de crecimiento y tratamientos con antibióticos de amplio espectro.

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

Este medicamento no posee derivados ni vectores típicos de TACC , sin embargo no puede definirse como Libre de Gluten ya que no puede excluirse la posibilidad de trazas ni contaminación cruzada

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 .

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. Certificado N 38.918

Elaborado por:

Catalent Germany Eberbach GmbH

Gammelsbacher Strasse 2

69412 Eberbach, Alemania.

Titular del producto:

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nro. 38.918

Importado y distribuido por:

ROVAFARM ARGENTINA S.A.

Planta Industrial Av. Brig. Gral. Juan Manuel de Rosas 28385, B1763 Virrey del Pino, Provincia de Buenos Aires

Administración Dardo Rocha 944, B1640 Martínez, Provincia de Buenos Aires Teléfono: 011 4796-6800/ 43189600

Línea de Farmacovigilancia farmacovigilancia@sidus.com.ar

Director Técnico: Dr. Ruben Benelbas. Farmacéutico - Lic. Industrias Bioquímicas

FECHA ULTIMA REVISIÓN 05-2022- Ref. WS018

DISPOSICIÓN ANMAT DI





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-121522543 PROSP CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 10:19:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 10:19:14 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

NAVELBINE VINORELBINA

Solución inyectable al 1%

NAVELBINE® 10 mg/1 ml

NAVELBINE® 50 mg/5 ml

Venta bajo receta archivada

Industria Francesa

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla de 10 mg, contiene:

Vinorelbine (como bitartrato).....10.00mg

Agua para inyección c.s.p.....1.00 ml

Cada frasco ampolla de 30 mg, contiene:

Vinorelbine (como bitartrato).....30.00 mg

Agua para inyección c.s.p..... 3.00 ml

Cada frasco ampolla de 40 mg, contiene:

Vinorelbine (como bitartrato).....40.00 mg

Agua para inyección c.s.p.....4.00 ml

Cada frasco ampolla de 50 mg, contiene:

Vinorelbine (como bitartrato).....50.00 mg

Agua para inyección c.s.p.....5.00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Citostático.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Vinorelbina está indicada en el tratamiento de:

- Cáncer de pulmón no microcítico (estadio 3 ó 4)
- Como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico (estadio 4), en las que el tratamiento quimioterápico con antraciclinas y taxano ha fracasado o no es adecuado.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Clase farmacoterapéutico: Alcaloides de la vinca y análogos; Código ATC: L01CA04.

Navelbine es un medicamento antineoplásico de la familia de los alcaloides vinca, pero a diferencia de los demás alcaloides de la vinca, la parte catarantina de la vinorelbina fue modificada estructuralmente.

Vinorelbina inhibe la polimerización de la tubulina y se une preferentemente a los microtúbulos mitóticos, afectando sólo a los microtúbulos axonales a concentraciones altas. La inducción de la esperilización de la tubulina es inferior a la producida por vincristina

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

La seguridad y la eficacia de Navelbine en la población pediátrica no se han establecido.

Datos clínicos provenientes de dos estudios de fase II, con un solo brazo, que utilizaron vinorelbina intravenosa en 33 y 46 pacientes pediátricos afectados por tumores sólidos recurrentes que incluían rhabdomiomas, otros sarcomas de los tejidos blandos, sarcomas de Ewing, liposarcomas, sarcomas sinoviales, fibrosarcomas, cáncer del sistema nervioso central, osteosarcomas, y neuroblastomas, usando dosis de 30 a 33,75 mg/m² día 1 y 8 cada 3 semanas, o 1 vez por semana durante 6 semanas cada 8 semanas, no demostraron una eficacia clínica significativa. El perfil de toxicidad fue similar al informado para los pacientes adultos (ver posología y modo de administración).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Los parámetros farmacocinéticos de la vinorelbina han sido evaluados en sangre

Distribución

El volumen de distribución en estado de equilibrio es importante, 21,2 l.kg⁻¹ (intervalo 7,5 - 39,7 l.kg⁻¹), característica de una amplia distribución tisular.

La tasa de unión a las proteínas plasmáticas es baja (13,5%). Sin embargo, la Vinorelbina se une fuertemente a las células sanguíneas, en particular a las plaquetas (78%). En los pulmones se produce una captación significativa de vinorelbina, evaluada mediante biopsias quirúrgicas pulmonares, con una concentración hasta 300 veces superior en comparación con el suero.

No se detectó vinorelbina en el sistema nervioso central.

Biotransformación

Todos los metabolitos de la vinorelbina se forman por la isoforma CYP 3A4 de los citocromos P450 con excepción de la 4-O-deacetil-vinorelbina que parece estar formada por las carboxilesterasas. El único metabolito activo y el mayoritario en sangre es el 4-O-desacetilvinorelbina. No se observan sulfuroconjugados ni glucuronoconjugados.

Eliminación

La semivida terminal media es de alrededor de 40 horas. El aclaramiento sanguíneo es alto, cercano al flujo sanguíneo hepático y, como media, es de 0,72 l.h⁻¹.kg⁻¹ (rango: 0,32 – 1,26 l.h⁻¹.kg⁻¹)

La eliminación renal es escasa (<20% de la dosis administrada) y se excreta principalmente el compuesto original. La excreción biliar es la vía de eliminación predominante de los metabolitos y de vinorelbina intacta, que es el componente mayoritario recuperado.

Grupos especiales de Pacientes

Deterioro renal y hepática

No se han evaluado los efectos de la disfunción renal sobre la farmacocinética de vinorelbina. No obstante, no está indicado reducir la dosis de vinorelbina en caso de insuficiencia renal, ya que su eliminación por vía renal es baja.

Un primer estudio ha descrito los efectos de la disfunción hepática sobre la farmacocinética de vinorelbina.

Este estudio se realizó en pacientes con metástasis hepáticas originadas por cáncer de mama y concluyó que solo se modificaba el aclaramiento medio de vinorelbina cuando la afectación hepática superaba el 75%. Se llevó a cabo en pacientes con cáncer y disfunción hepática, un estudio en fase I de farmacocinética de ajuste de dosis: 6 pacientes con disfunción moderada (bilirrubina ≤ 2 x LSN y e transaminasas ≤ 5 x LSN) tratados con la dosis máxima de 25 mg/m² y 8 pacientes con insuficiencia severa (bilirrubina > 2 veces la LSN y/o tasa de transaminasas > 5 x la LSN) tratados hasta 20mg/m². El aclaramiento total medio en ambos subgrupos de pacientes fue similar a la de los pacientes con función hepática normal. Por tanto, la farmacocinética de vinorelbina no se modifica en pacientes con disfunción hepática moderada o grave. No obstante, como medida de precaución se recomienda una dosis reducida de 20mg/m² y que se controlen rigurosamente los parámetros hematológicos en los pacientes con disfunción hepática grave

Pacientes de edad avanzada

Un estudio realizado con Navelbine en pacientes de edad avanzada (≥70 años) que sufren de cáncer de pulmón de células no pequeñas demostró que los parámetros farmacocinéticos de vinorelbina no se modificaron con la edad. Sin embargo, sabiendo que las personas mayores son frágiles, es necesario ser prudentes al aumentar las dosis de Navelbine (ver posología y modo de administración).

Relacion farmacocinética / Farmacodinámica

Se ha establecido una alta correlación entre la exposición sanguínea a la vinorelbina y la disminución de leucocitos o neutrófilos polimorfonucleares.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía endovenosa estricta, después de una dilución apropiada.

La administración por vía intratecal de Navelbine puede ser fatal.

Instrucciones para la utilización y la manipulación: (ver precauciones particulares para la eliminación y la manipulación).

Se recomienda perfundir Navelbine durante un período de 6 a 10 minutos después de la dilución en 20 a 50 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o de una solución inyectable de glucosa al 5%.

La administración siempre debe ser seguida por una irrigación de la vena con un mínimo de 250 ml de solución fisiológica.

Cáncer de pulmón no microcítico

En monoterapia, la dosis habitual es de 25 a 30 mg/m² administrada con una frecuencia semanal.

En poli quimioterapia, la pauta posológica se establece en función del protocolo. Podría utilizarse la dosis normal (25 a 30 mg/m²) pero la frecuencia de administración puede reducirse a por ejemplo, al Día 1 y el Día 5 cada 3 semanas o al Día 1 y el Día 8 cada 3 semanas. Según la pauta posológica.

Cáncer de mama avanzado o metastásico

La dosis normal es de 25-30mg/m², administrada una vez a la semana

La dosis máxima tolerada por administración es de 35,4mg/m² por área de superficie corporal.

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 pacientes que sufren de insuficiencia hepática:

La farmacocinética de Navelbine no es modificada en pacientes que presentan insuficiencia hepática moderada o severa. Sin embargo, como medida de precaución, se recomienda reducir la dosis a 20 mg/m² y efectuar la supervisión de los parámetros hematológicos en pacientes que sufren de insuficiencia hepática severa (ver advertencias especiales y precauciones de empleo y 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.

Administración en niños:

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

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en los casos siguientes:

- Hipersensibilidad conocida a la vinorelbina o a otros alcaloides de la vinca, o a cualquier otro componente de Navelbine.
- Tasa de neutrófilos inferior a 1500/mm³ o infección severa actual o reciente (dentro de las 2 semanas)
- Tasa de plaquetas < 100.000/mm³.
- Lactancia (ver embarazo y lactancia).

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Advertencias especiales

- Navelbine debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de quimioterapias.
- La inhibición del sistema hematopoyético es el principal riesgo asociado con Navelbine, la conducción del tratamiento debe ser efectuada bajo control hematológico riguroso antes de administrar cualquier nueva inyección (determinación de la tasa de hemoglobina, del número de leucocitos, neutrófilos y plaquetas el día de cada administración del producto).
- La toxicidad limitante es la neutropenia. Este efecto no acumulativo tiene su nadir entre los días 7º y 14º después de la administración y es rápidamente reversible dentro de los 5 a 7 días siguientes.
- La principal reacción adversa que limita la dosis es la neutropenia, que no es acumulativa y presenta un nadir entre el día 7 y 14 después de la administración, siendo rápidamente reversible en el plazo de 5-7 días. Si la tasa de neutrófilos es inferior a $1500/\text{mm}^3$ y/o si el número de plaquetas es inferior a $100.000/\text{mm}^3$, la administración debe ser retrasada hasta la normalización de estos parámetros.
- Si el paciente presenta signos o síntomas sugestivos de una infección, hay que proceder sin demora a realizar exámenes complementarios.

Precauciones particulares de empleo

- Se recomienda adoptar precauciones particulares en los pacientes que presenten antecedentes de patología cardíaca isquémica (ver efectos secundarios).
- La farmacocinética de Navelbine no es modificada en pacientes que presentan insuficiencia hepática moderada o severa. Para el ajuste de la dosis en este grupo de pacientes, ver posología y modo de administración.
- Como la excreción renal es escasa, no existe ninguna justificación farmacocinética para reducir la dosis de Navelbine en pacientes con insuficiencia renal ver posología y modo de administración.
- Navelbine no debe administrarse al mismo tiempo que la radioterapia si el área de tratamiento incluye el hígado.
- La toma de este medicamento está especialmente contraindicado con la vacuna de la fiebre amarilla y no se recomienda el uso concomitante con otras vacunas vivas atenuadas.
- Se recomienda precaución cuando Navelbine se utiliza junto con inhibidores potentes del citocromo CYP 3A4. Por lo tanto, no se recomienda su combinación con fenitoína (como todos los citotóxicos) y con itraconazol (como todos los alcaloides de la vinca).
- Debe evitarse de manera estricta cualquier contacto con los ojos: existe riesgo de irritación severa, incluso ulceración de la córnea si el producto se pulveriza bajo presión. En caso de contacto, lavar inmediatamente el ojo con una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%).
- Se ha notificado toxicidad pulmonar, que incluye broncoespasmo agudos severo, neumonitis intersticial, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que se produce con el uso de Navelbine en forma de farmacéutica intravenosa. El tiempo medio de aparición del SDRA después de la administración de vinorelbina fue de una semana (rango de 3 a 8 días)
- La perfusión debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen disnea inexplicable o tengan cualquier evidencia de toxicidad pulmonar. En la población japonesa se ha notificado con mayor frecuencia la enfermedad pulmonar intersticial.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

INTERACCIONES COMUNES A TODOS LOS CITOTÓXICOS:

Debido al aumento del riesgo de trombosis en pacientes con enfermedades tumorales, es frecuente el uso de tratamientos anticoagulantes. La elevada variabilidad intraindividual es la coagulabilidad durante la enfermedad, y la eventualidad de interacciones entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerosa requieren, si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, incrementar la frecuencia de monitorización del INR (International Normalised Ratio).

Uso concomitante contraindicado

- **Vacuna contra la fiebre amarilla:** Riesgo de enfermedad vacunal generalizada mortal.

Uso concomitante no recomendado

- **Vacunas vivas atenuadas (para la vacuna contra la fiebre amarilla, ver asociaciones ver uso concomitante contraindicado):** 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 :** Riesgo de exacerbación de convulsiones resultante del descenso de la absorción digestiva de fenitoína por un citotóxico o de pérdida de la eficacia del citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por la fenitoína

Uso concomitante a tener en consideración

- **Ciclosporina, tacrolimus:** Inmunodepresión excesiva con riesgo de síndrome linfoproliferación.

INTERACCIONES ESPECÍFICAS PARA LOS ALCALOIDES VINCA

Uso Concomitante no recomendado:

- **Itraconazol:** Aumento de la neurotoxicidad de los alcaloides de la vinca por disminución de su metabolismo hepático

Uso concomitante a tener en consideración

- **Mitomicina C:** Riesgo de broncoespasmo y disneas aumentados; en raros casos se ha observado una neumonía intersticial
- Dado que los alcaloides vinca son reconocidos como sustratos de la P-glicoproteína 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

- Dado que CYP 3A4 está principalmente implicada en el metabolismo de la vinorelbina, la asociación con potentes inhibidores de esta isoenzima (p.ej. ketoconazol, itraconazol) puede aumentar la concentración sanguínea de la vinorelbina y la asociación con potentes inductores de esta isoenzima (p.ej. rifampicina, fenitoína) puede reducir la concentración sanguínea de la vinorelbina (ver advertencias especiales y precauciones de empleo).
- La asociación de Navelbine 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 la granulocitopenia asociada a Navelbine en combinación con cisplatino es mayor que la asociada a Navelbine como agente único.
- En un estudio clínico de fase I que asocia vinorelbina por vía endovenosa y lapatinib, se sugirió un aumento de la incidencia de las neutropenias de grado 3/4. En este estudio, la dosis recomendada de vinorelbina endovenosa fue de 22,5 mg/m² los días 1 y 8 cada 3 semanas en asociación con 1000 mg / día de lapatinib administrado diariamente. Este tipo de asociación debe administrarse con prudencia.

REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos secundarios informados como casos no aislados están enumerados a continuación por Sistema de clase de órgano y por frecuencia.

Las frecuencias se definen de la manera siguiente: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuentes ($> 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1.000$, $\leq 1/100$), raras ($> 1/10.000$, $\leq 1/1.000$), muy raras ($\leq 1/10.000$), según la convención de frecuencia MedDRA y la clasificación por sistema de órganos.

Los efectos secundarios más frecuentemente informados son: depresión medular con neutropenia, anemia, trastornos neurológicos, toxicidad gastrointestinal con náuseas, vómitos, estomatitis y constipación, elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, alopecia y flebitis local.

Los efectos adversos adicionales combinados surgidos de la experiencia post-AMM y los ensayos clínicos se han ajustado de acuerdo con la clasificación MedDRA con una frecuencia desconocida.

Información detallada:

Los efectos adversos se describen según la clasificación de la OMS (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).

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infecciones bacterianas, virales o fúngicas en diferentes localizaciones, (respiratoria, urinaria, gastrointestinal...) de intensidad leve a moderada y habitualmente reversible después de un tratamiento apropiado.

Poco frecuentes:

- Sepsis severa con falla orgánica.
- Septicemia.

Muy raras:

- Septicemia complicada y a veces fatal.

No conocida

- Neutropenia séptica.
- Infección neutropénica G3-4

Afecciones hematológicas y del sistema linfático

Muy frecuentes:

- Depresiones de la médula ósea que provocan sobre todo neutropenias (G3: 24,3%; G4: 27,8%), reversibles en 5 a 7 días y no acumulativa en el tiempo.
- Anemia (G3-4: 7,4%).

Frecuentes:

- Trombocitopenia (G3-4: 2,5%) raramente severa.

No conocida

- Neutropenia febril.
- Pancitopenia
- Leucopenia G1-4

Afecciones del sistema inmunitario

No conocida

Reacciones alérgicas sistémicas tales como anafilaxis, shock anafiláctico o reacción de tipo anafilactoide.

Afecciones endócrinas

No conocida

Secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH, por su sigla en francés).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras:

- Hiponatremia severa.

No conocida

- Anorexia.

Afecciones del sistema nervioso

Muy frecuentes:

- Trastornos neurológicos (G3-4: 2,7%) incluyendo . pérdida de reflejos profundos tendinosos.
- Después de un tratamiento prolongado, se han reportado casos de debilidad en los miembros inferiores.

Poco frecuentes:

- Parestesia severa con trastorno de la sensibilidad y/o motores.

Estos efectos son generalmente reversibles

No conocida:

- Dolor de cabeza
- Vértigos
- Ataxia

Afecciones cardíacas

Raras:

- Cardiopatías isquémicas (angina de pecho, infarto de miocardio, ocasionalmente fatal).

Muy raras:

- Taquicardia, palpitaciones y trastornos del ritmo cardíaco.

No conocida

- Insuficiencia cardíaca

Afecciones vasculares

Poco Frecuentes:

- Hipotensión, hipertensión, sofocos y enfriamiento de las extremidades.

Raras:

- Hipotensión severa, colapso.

Afecciones respiratorias, torácicas y del mediastino

Poco frecuentes:

- Al igual que los otros alcaloides de la vinca, Navelbine es susceptible de provocar estados disneicos y broncoespasmo.

Raras:

- Neumopatías intersticiales ocasionalmente fatal.

No conocida

- Tos G1-2
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda a veces fatal.

Afecciones gastrointestinales**Muy frecuentes:**

- Estomatitis (G1-4: 15% con Navelbine en monoterapia).
- Náuseas, vómitos (G 1-2: 30,4% y G 3-4: 2,2%) la aparición de náuseas y de vómitos puede reducirse mediante un tratamiento antiemético.
- La constipación es el principal síntoma (G3-4: 2,7%) evolucionando raramente hasta el íleo paralítico con Navelbine en monoterapia y (G3-4: 4,1%) con Navelbine en asociación con otros citotóxicos.

Frecuentes:

- Diarrea habitualmente leve a moderada.

Raras:

- Íleo paralítico, el tratamiento puede retomarse en cuanto se recupera la normalidad de la motilidad intestinal.
- Pancreatitis.

No conocida

- Sangrado gastrointestinal
- Diarreas severas
- Dolores abdominales

Afecciones hepatobiliares**Muy frecuentes:**

- Elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas (G1-2) sin síntoma clínico (SGOT 27,6% y SGPT 29,3%).

No conocida

- Trastornos de la función hepática

Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo**Muy frecuentes:**

- Alopecia generalmente de intensidad leve (G3-4: 4,1% en monoterapia).

Raras:

- Reacciones cutáneas generalizadas.

No conocida

- Síndrome Eritrodisestesia palmoplantar

Afecciones músculoesqueléticas y sistémicas**Frecuentes:**

- Artralgia, incluyendo dolor en la mandíbula y mialgia.

Trastornos generales y anomalías en el sitio de administración**Muy frecuentes:**

- Las reacciones observadas en el punto de inyección pueden ser eritemas, sensaciones de quemaduras, decoloración de la vena y flebitis localizadas (G3-4: 3,7% con Navelbine en monoterapia).

Frecuentes:

- Astenia, fatiga, fiebre, dolor localizado en varios lugares incluyendo el sitio del tumor fueron observados en pacientes que recibieron Navelbine.

Raros:

- Necrosis local. Estos efectos pueden limitarse con un posicionamiento correcto de la aguja o el catéter en la vena así como de una inyección en bolo seguida de la irrigación de la vena.

No conocida

- Escalofríos G1-2

Investigaciones:

No conocida

- Pérdida de Peso

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Los datos sobre la utilización de vinorelbina en mujeres embarazadas son insuficientes.

En estos estudios de reproducción realizados en animales, la vinorelbina fue embriotóxica y teratogénica.

Sobre la base de los resultados de estos estudios realizados en animales y de la acción farmacológica del medicamento, hay un riesgo potencial de anomalías embrionarias y fetales.

Durante el embarazo no debe utilizarse Navelbine, a menos que el beneficio individual supere claramente cualquier riesgo potencial.

Si se produce un embarazo durante el tratamiento, la paciente debe ser informada sobre los riesgos a los cuales se expone el feto y se la debe someter a un seguimiento exhaustivo. La posibilidad de un asesoramiento genético también se debe considerar.

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

Se desconoce si la vinorelbina se excreta en la leche materna humana. No se ha estudiado la excreción de vinorelbina 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 de 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.

Este medicamento es libre de Gluten

PRECAUCIONES PARTICULARES PARA LA ELIMINACIÓN Y LA MANIPULACIÓN

La preparación y la administración de Navelbine deben ser efectuadas por personas experimentadas.

Deben utilizarse anteojos de protección, guantes descartables, máscaras quirúrgicas descartables y batas descartables. Deben limpiarse los derrames y las fugas.

Debe evitarse estrictamente cualquier contacto con los ojos. Si ocurriese cualquier contacto, hacer inmediatamente un lavado abundante y prolongado por medio de una solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%.

Al terminar, debe limpiarse minuciosamente cualquier superficie expuesta, y deben lavarse las manos y la cara.

.No existe incompatibilidad entre Navelbine y viales de vidrio neutro, bolsas de PVC, bolsas de acetato de vinilo, bolsas de polietileno o sistemas de perfusión con tubo de PVC.

Se recomienda perfundir Navelbine durante un período corto de 6 a 10 minutos después de su dilución en 20 a 50 ml de una solución inyectable de cloruro de sodio 0,9% o en una solución inyectable de glucosa al 5%. Después de la administración, la vena debe irrigarse correctamente por medio de por lo menos 250 ml de solución isotónica.

La administración intratecal de Navelbine puede ser fatal.

. Navelbine debe administrarse únicamente por vía intravenosa: antes de proceder a la inyección es muy importante asegurarse de que la cánula esté colocada correctamente en la vena. Si el medicamento se infiltra en el tejido circundante durante la administración puede producirse una irritación local considerable. En este caso, debe interrumpirse la inyección e irrigar la vena con solución salina normal y administrar el resto de la dosis en la vena.

En caso de extravasación, a fin de reducir el riesgo de flebitis, pueden administrarse inmediatamente glucocorticoides por vía IV.

Cualquier producto inutilizado o cualquier desecho deben ser eliminados conforme a la reglamentación vigente.

DATOS PRECLINICOS DE SEGURIDAD:

Vinorelbina indujo daño cromosómico, pero no fue mutagénico en la prueba de Ames.

Se asume que Navelbine puede provocar efectos mutagénico (inducción aneuploídica y de poliploidías) En humanos. No se ha descubierto ningún efecto hemodinámico en perros que recibieron vinorelbina a la dosis máxima tolerada: sólo se observaron perturbaciones menores y no significativas de la repolarización, al igual que con los demás alcaloides de la vinca. No se observó ningún efecto a nivel del sistema cardiovascular en primates que recibieron dosis repetidas de Navelbine durante 39 semanas.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, hable con su médico o con su farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Usted también puede declarar efectos adversos directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia ANMAT, al informar los efectos adversos, usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad del medicamento.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas:

Una sobredosificación de Navelbine puede provocar hipoplasia medular, a veces asociada con infección, fiebre, íleo paralítico.

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.

Antídoto:

No existe ningún antídoto en caso de sobredosificación.

EN CASO DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA: HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICRDO GUTIERREZ: (011)4962-6666/2247 HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 1 ml, 3 ml, 4 ml y 5 ml. No todas las presentaciones están disponibles para la venta

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en frío (+4 °C) y al abrigo de la luz

Una vez abierto el envase, la solución o la dilución en solución fisiológica o glucosada (5 %), en frasco para perfusión herméticamente cerrado puede conservarse 24 horas a temperatura ambiente

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 y no puede repetirse sin nueva receta médica.

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

Elaborado por:

FAREVA PAU

Avenue du Béarn Idron 64320 IDRON- FRANCIA

Titular del producto:

PIERRE FABRE MEDICAMENT

En Argentina:

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. Certificado N°38.918

Importado y distribuido por:

ROVAFARM ARGENTINA S.A.

Dardo Rocha 944, B1640, Martínez, Buenos Aires

Tel. 4318-9600.

Director Técnico: Dr. Ruben Benelbas. Farmacéutico - Lic. Industrias Bioquímicas

Fecha última revisión 05-2022 REF WS018

Disposición ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-121522543 PROSP INY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.04 10:19:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.04 10:19:27 -03:00