



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-36033900-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-36033900-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 / VINOURELBINA Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS / VINOURELBINA 20 mg – 30 mg; SOLUCION INYECTABLE / VINOURELBINA 1%; 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 1°. – Autorízase a la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NAVELBINE / VINOURELBINA Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS

BLANDAS / VINOELBINA 20 mg – 30 mg; SOLUCION INYECTABLE / VINOELBINA 1%; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-56410504-APN-DERM#ANMAT - IF-2020-56409943-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-56410918-APN-DERM#ANMAT - IF-2020-56411074-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.

Expediente EX-2020-36033900-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.10.07 16:14:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.07 16:14:43 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

NAVELBINE 20 y 30mg
VINORELBINA
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:

Navelbine cápsula blanda está indicado en el tratamiento de:

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Farmacodinamia:

Clase farmacoterapéutica: Antineoplásico citotóxico de la familia de los alcaloides de la vinca, código ATC: L01CA04.

{L- Antineoplásicos e inmunomoduladores).

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



Ruben A Benelbas

Director Técnico Apoderado
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
MN 9183- DNI 12.315.243

ROVAFARM ARGENTINA SA

microtúbulos axonales de alta concentración. El poder espiralizante de la tubulina es inferior al de la vincristina.

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

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

FARMACOCINÉTICA:

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

Absorción

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

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

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

Distribución

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

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

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

No se detectó vinorelbina en el sistema nervioso central.

Metabolismo



Ruben A Benelbas

Director Técnico Apoderado
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
MN 9183- DNI 12.315.243

ROVAFARM ARGENTINA SA

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

No se ha detectado ningún sulfo o glucurono conjugados.

Eliminación

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

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

Poblaciones particulares:

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

Un estudio de la administración de vinorelbina por vía oral en pacientes de edad avanzada (>70 años) afectados de CPNPC demostró que la edad no influye sobre la farmacocinética de vinorelbina. Sin embargo, al saber que las personas de edad avanzada son frágiles, es necesario ser prudente con el aumento de las dosis de Navelbine (ver posología y modo de administración).

Relaciones entre farmacocinética y farmacodinámica

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Navelbine debe administrarse únicamente por vía oral.

Navelbine cápsula blanda debe tomarse con agua sin masticar ni chupar la cápsula. Se recomienda tomar la cápsula al finalizar una comida.



Ruben A Benelbas

Director Técnico Apoderado
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
MN 9183- DNI 12.315.243

ROVAFARM ARGENTINA SA

En monoterapia:

El esquema de administración recomendado es el siguiente:

Tres primeras administraciones:

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

Administraciones siguientes:

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

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

Modificación de la dosis:

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

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



Ruben A Benelbas

Director Técnico Apoderado
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
MN 9183- DNI 12.315.243

ROVAFARM ARGENTINA SA

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

Si el número de neutrófilos es inferior a 15 00/mm³ y/o si el número de plaquetas está comprendido entre 75.000 y 100.000/mm³ es necesario retrasar el tratamiento hasta la normalización de estos parámetros y vigilar al enfermo.

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

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

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

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

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

Esto ha constituido la base de los protocolos de asociación que alternan la forma intravenosa y oral mejorando el confort del paciente. Para los protocolos de asociación, la dosis y el



Ruben A Benelbas
 Director Técnico Apoderado
 IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
 MN 9183- DNI 12.315.243
 ROVAFARM ARGENTINA SA

Administración en personas de edad avanzada:

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

Administración en niños:

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

Administración en pacientes que sufren de insuficiencia hepática

Navelbine puede administrarse a la dosis estándar de 60 mg/ m² por semana en los pacientes afectados de insuficiencia hepática leve (bilirrubina < 1,5 x ULN, y ALAT y/o ASAT de 1,5 a 2,5 x ULN). En los pacientes afectados de insuficiencia hepática moderada (bilirrubina de 1,5 a 3 x ULN, cualquiera sea el nivel de ALAT y de ASAT), Navelbine debe administrarse a una dosis de 50 mg/ m²/ semana. No se recomienda la administración de Navelbine en pacientes con insuficiencia hepática grave porque no hay datos suficientes para determinar la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de Navelbine en esta población. (Ver advertencias especiales, precauciones de empleo, propiedades farmacocinéticas).

Administración en los pacientes que sufren de insuficiencia renal:

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

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

(Ver precauciones particulares de eliminación y manipulación).

NAVELBINE cápsula blanda debe ser administrada exclusivamente por vía oral.

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

Para abrir el embalaje de seguridad:

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

CONTRAINDICACIONES:



Ruben A Benelbas

Director Técnico, Apoderado
IF-2020-36347281-APN-DGA#ANMAT
MN 9183- DNI 12.315.243

ROVAFARM ARGENTINA SA

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

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE EMPLEO:

Advertencias especiales:

ATENCIÓN

- Navelbine debe administrarse únicamente por vía oral.
- Navelbine cápsula blanda sólo debe ser prescripto por un médico calificado y experimentado en la utilización de quimioterapia que disponga de equipos de seguimiento de los tratamientos citotóxicos.
- Navelbine cápsula blanda debe ingerirse con agua sin masticar ni chupar la cápsula.
- Si el paciente mastica o chupa la cápsula por error, el líquido contenido es irritante. Proceder a enjuagar la boca con agua o, preferentemente, solución fisiológica.
- Si la cápsula se encuentra partida o dañada, su contenido líquido, que tiene propiedades irritantes, podría tener efectos nefastos en caso de contacto con la piel, las mucosas o los ojos.
- Se recomienda tomar la cápsula después de una comida.
- Las cápsulas dañadas no deben tragarse y deben devolverse al farmacéutico o al médico para ser destruidas de la manera adecuada.
- En caso de contacto, hacer inmediatamente un lavado cuidadoso con agua o, preferentemente, solución fisiológica.
- En caso de vómitos en las horas siguientes a la toma del medicamento, no repetir nunca la administración de esta dosis. Un tratamiento sintomático tal como antagonistas



Ruben A Benelbas

Director Técnico Apoderado
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
MN 9183- DNI 12.315.243

ROVAFARM ARGENTINA SA

SHT3 setrones (ejemplo: ondasetrones, granisetrones) puede reducir la frecuencia de aparición de (ver interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones). Navelbine cápsula blanda presenta una incidencia más elevada de náuseas o vómitos que la forma inyectable. Se recomienda un tratamiento profiláctico antiemético.

- Debido a la presencia de sorbitol, los pacientes con un problema hereditario raro de intolerancia a la fructosa no deben utilizar Navelbine cápsula blanda.
- La conducción del tratamiento debe efectuarse bajo control hematológico riguroso (hemoglobinemia, el recuento de leucocitos, de neutrófilos y de plaquetas serán verificados el día de cada administración del producto).
- Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis.
- La dosis administrada debe determinarse en función del balance hematológico: Si el número de neutrófilos es inferior a 1500/ mm³ y/o si el número de plaquetas es inferior a 100.000/ mm³, hay que retrasar el tratamiento hasta la normalización de estos parámetros y supervisar al enfermo, (ver posología y modo de administración).
- En lo que se refiere al aumento de la dosis de 60 a 80 mg/m²/ semana, después de la tercera administración, remitirse a posología y modo de administración.
- En lo que se refiere a las administraciones a la dosis de 80 mg/m² si el número de neutrófilos es, inferior a 500/ mm³ o si más de una vez está comprendido entre 500 y 1000/mm³, no sólo hay que retrasar la administración, sino que también hay que reducir la dosis a 60 mg/ m² por semana. Es posible aumentar nuevamente la dosis de 60 a 80 mg/m² por semana (ver posología y modo de administración).
- En el transcurso de los ensayos clínicos en los cuales los tratamientos fueron iniciados a la dosis de 80 mg/m² algunos pacientes desarrollaron complicaciones del tipo de neutropenia excesiva, donde los pacientes presentaron un estado de rendimiento bajo. Por lo tanto, se recomienda comenzar el tratamiento a la dosis de 60 mg/ m² luego aumentarla a 80 mg/m² si la dosis inicial es bien tolerada, como se describe en posología y modo de administración.
- En caso de signos o síntomas que hagan pensar en una infección, hay que proceder sin demora a realizar exámenes complementarios.
- Se desaconseja la toma de este medicamento con una vacuna viva atenuada (para la vacuna contra la fiebre amarilla, ver contraindicaciones).
- Se recomienda prudencia cuando Navelbine se utiliza al mismo tiempo que inhibidores o inductores potentes del citocromo CYP3A4. De manera tal que se desaconseja tomar este medicamento con fenitoína, fosfenitoína, itraconazol, ketoconazol o posaconazol (ver interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones)
- Incluso para los pacientes con SC > 2 m², la dosis total no debe exceder nunca 120 mg por semana (posología a 60 mg/m²) o 160 mg por semana (posología a 80 mg/m²).

Precauciones particulares de empleo:

Se recomienda adoptar precauciones particulares en los pacientes que presenten

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



Ruben A Benelbas

Director Técnico Apoderado
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
MN 9183- DNI 12.315.243

ROVAFARM ARGENTINA SA

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

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

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

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

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

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

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES:

INTERACCIONES COMUNES A TODOS LOS CITOTÓXICOS

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

Asociaciones contraindicadas:

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

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

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



Ruben A Benelbas

Director Técnico Apoderado
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
MN 9183- DNI 12.315.243

ROVAFARM ARGENTINA SA

Asociaciones que son objeto de precauciones para su uso:

- **Antivitaminas K:** Aumento del riesgo trombótico y hemorrágico en el transcurso de afecciones tumorales. Por añadidura, posible interacción entre las AVK y la quimioterapia. Control más frecuente del INR.
- **Macrólidos (claritromicina, eritromicina, telitromicina):** riesgo de aumento de la toxicidad del agente antimitótico por la disminución de su metabolismo hepático por claritromicina, eritromicina o telitromicina. Estrecha vigilancia clínica y biológica. Eventualmente, utilizar otro antibiótico.
- **Cobicistat:** aumento de la neurotoxicidad del antimitótico por la disminución de su metabolismo hepático por cobicistat. Estrecha vigilancia clínica y adaptación eventual de la posología del antimitótico

Asociaciones que deben tenerse en cuenta:

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

INTERACCIONES ESPECÍFICAS PARA LOS ALCALOIDES VINCA

Asociaciones desaconsejadas (ver advertencias y precauciones de empleo).

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

Asociaciones que son objeto de precauciones de empleo

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

Asociaciones que deben tenerse en cuenta

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

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

INTERACCIONES ESPECÍFICAS PARA LA VINOELBINA

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

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

No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa en el caso de la asociación de Navelbine con algunos otros anticancerígenos (paclitaxel, docetaxel, capecitabine y ciclofosfamida oral). Dado que CYP3A4 está principalmente implicado en el metabolismo de la vinorelbina, la asociación con inhibidores potentes de esta isoenzima puede



Ruben A Benelbas

Director Técnico Apoderado
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
MN 9183- DNI 12.315.243

ROVAFARM ARGENTINA SA

aumentar la concentración sanguínea de la vinorelbina y la combinación con inductores potentes de esta isoenzima puede disminuir la concentración sanguínea de la vinorelbina . Los antieméticos tales como los antagonistas de la 5-HT3 (ejemplo: ondansetron, granisetron) no generan ninguna modificación de la farmacocinética y de la cápsula blanda de Navelbine (ver advertencias especiales y precauciones de empleo).

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 de lapatinib administrado diariamente. Este tipo de asociación debe administrarse con prudencia.

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

REACCIONES ADVERSAS:

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

Los efectos adversos informados han sido enumerados más arriba, por sistema clase-órgano y por frecuencia. Los efectos adversos adicionales agrupados a partir de la experiencia post-AMM y ensayos clínicos con una frecuencia indeterminada, de acuerdo con la clasificación MedDRA.

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

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

Los efectos adversos se describen según la clasificación O.M.S. (grado 1 =G1 ; grado 2=G2; grado 3=G3; grado4=G4; grado 1-4=G1 -4 ; grado 1-2 =G1 -2 ; grado 3-4=G3-4).



Ruben A Benelbas
Director Técnico Apoderado
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
MN 9183- DNI 12.315.243
ROVAFARM ARGENTINA SA

Efectos adversos informados con Navelbine cápsula blanda

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

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

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

Infecciones e infestaciones

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

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

Indeterminado: Neutropenia séptica. Septicemia complicada, ocasionalmente fatal. Sepsis severa a veces con falla de otros órganos. Septicemia.

Afecciones hematológicas y del sistema linfático

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

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

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

Trombopenia G1 -2: 10,8%.

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

Indeterminados: Trombocitopenia G3-4, Pancitopenia

Afecciones Endócrinas

Indeterminadas: Secreción inapropiada de la Hormona Antidiurética (SIADH)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Indeterminado: Hiponatremia severa.

Trastornos psiquiátricos

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

Afecciones del sistema nervioso central



Ruben A Benelbas

Director Técnico Apoderado
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
MN 9183- DNI 12.315.243

ROVAFARM ARGENTINA SA

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

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

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

Vértigo G1 -4: 6%, G3-4: 0,6%.

Alteración del gusto G1-2: 3,8%.

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

Afecciones oculares

Frecuente: Discapacidad Visual G1 -2: 1,3%.

Afecciones cardíacas

Poco frecuentes: Insuficiencia cardíaca y trastornos del ritmo cardíaco.

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

Afecciones vasculares

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

Hipotensión arterial G1-4: 2,5%; G3-4: 0,3%.

Hipotensión G1- 4: 2, 2%; G3-4: 0,6 %

Afecciones respiratorias. torácicas y del mediastino

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

Afecciones gastrointestinales

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

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

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

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

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

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

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

Trastornos gástricos G1 -4: 11,7%.

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

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

Indeterminado: Sangrado gastrointestinal

Afecciones hepatobiliares

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

Indeterminadas: Aumento transitorio en las pruebas de la función hepática.

Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo

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

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



Ruben A Benelbas

Director Técnico Apoderado
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
MN 9183- DNI 12.315.243

ROVAFARM ARGENTINA SA

Afecciones músculo-esqueléticas y sistémicas

Frecuente: Artralgia, en particular dolores de mandíbula. Mialgia {G1 -4: 7% ; G3 -4 : 0,3%} .

Afecciones del riñón y de las vías urinarias.

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

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

Trastornos generales y anomalías en el sitio de administración

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

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

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

Escalofríos: G1 -2: 3,8%.

Investigaciones

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

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

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 bebé por nacer y se la debe someter a un seguimiento exhaustivo. La posibilidad de un asesoramiento genético también se debe considerar.

Mujeres en edad de procrear

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

Lactancia

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

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

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

Fertilidad



Ruben A Benelbas

Director Técnico Apoderado
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
MN 9183- DNI 12.315.243

ROVAFARM ARGENTINA SA

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.

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

Efectos sobre la aptitud para conducir vehículos y para utilizar máquinas

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

Síntomas:

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

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

Se recomienda una supervisión minuciosa de la función hepática.

No existe ningún antídoto en caso de sobredosis.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247 HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

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

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

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



Ruben A Benelbas

Director Técnico Apoderado
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
MN 9183- DNI 12.315.243

ROVAFARM ARGENTINA SA

Medicamento que necesita una vigilancia particular durante el tratamiento. Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

PRESENTACIÓN:

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

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

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

Elaborado por:

Catalent Germany Eberbach GmbH
Gammelsbacher Strasse 2
69412 Eberbach, Alemania.

Titular del producto:

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
45, place Abel Gance 92100 Boulogne, Francia

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 autorizada Mayo 2020

Código de impresión CLV28JAN2020

Disposición ANMAT



Ruben A Benelbas

Director Técnico - Apoderado
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
MN 9183- DNI 12.315.243

ROVAFARM ARGENTINA SA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-36033900 PROSP CAPSULAS BLANDAS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.26 14:58:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.26 14:58:13 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

NAVELBINE VINOELBINA

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:

Está indicada como monodroga o en combinación con cisplatino en el tratamiento de 1ª línea del cáncer de pulmón inoperable, estadios avanzados de variedad células no pequeñas. En estadio IV se usa como monodroga o en combinación y en estadio III siempre asociado a cisplatino. También está indicado en el cáncer de mama metastásico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Clase farmacoterapéutica: Antineoplásico citotóxico de la familia de los alcaloides de la vinca, código ATC: L01CA04.
(L- Antineoplásicos e inmunomoduladores)



Ruben A Benelbas

Director Técnico- Apoderado

MN-9183- DNI-12.315.243
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
ROVAFARM ARGENTINA SA

Página 1 de 13

Navelbine es un antineoplásico citostático de la familia de los alcaloides vinca, pero a diferencia de los demás alcaloides vinca, la parte catarantina de la vinorelbina fue modificada estructuralmente. A nivel molecular, Navelbine actúa sobre el equilibrio dinámico de la tubulina en el interior del aparato microtubular de la célula. Inhibe la polimerización de la tubulina. Actúa preferentemente sobre los microtúbulos mitóticos, afectando sólo a los microtúbulos axonales de alta concentración. El poder espiralizante de la tubulina es inferior al de la 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, no controlados (de brazo único) que utilizaron vinorelbina inyectable en 33 y 46 pacientes pediátricos afectados por tumores sólidos recurrentes que incluían rhabdomyosarcomas, sarcomas de los tejidos blandos, sarcomas de Ewing, liposarcomas, sarcomas sinoviales, fibrosarcomas, cánceres del sistema nervioso central, osteosarcomas, y neuroblastomas, a dosis de 30 ó 33,75 mg/m² día 1 y 8 cada 3 semanas, o 1 vez por semana durante 6 semanas cada 8 semanas no 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 (intervalo 7,5 - 39,7 l.kg), característica de una amplia distribución tisular.

La tasa de unión a las proteínas plasmáticas es baja (13,5%). Vinorelbina tiene una alta unión a las células sanguíneas, en particular a las plaquetas (78%).

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

No se detectó vinorelbina en el sistema nervioso central.

Biotransformación

Todos los metabolitos de la vinorelbina se forman por la isoforma CYP3A4 de los citocromos P450 con excepción de la 4-O-deacetil-vinorelbina que parece estar formada por las carboxilesterasas. La 4-O-deacetil-vinorelbina es el único metabolito activo y el principal metabolito detectado en sangre. El metabolismo de la vinorelbina no hace intervenir ni a la glucuroconjugación ni a la sulfoconjugación.

Eliminación

El promedio de la vida media de eliminación de la vinorelbina es de alrededor de 40 h. El *clearance* total es elevado: 0,72 l.h⁻¹.kg⁻¹ (extremos: 0,32 a 1,26 l.h⁻¹.kg⁻¹) y cercano al torrente sanguíneo hepático. La eliminación renal es escasa (<20% de la dosis administrada) y principalmente se realiza en forma inalterada. La excreción biliar es la vía de eliminación predominante, bajo la forma de vinorelbina inalterada que es el componente mayoritario encontrado y de sus metabolitos.

Poblaciones particulares

Insuficiencia renal y hepática

Aunque no se haya evaluado el impacto de las disfunciones renales sobre la eliminación de vinorelbina, no cabe reducir la posología en pacientes con insuficiencia renal ya que la eliminación renal de la vinorelbina es escasa.

Los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la vinorelbina, primeramente, fueron estudiados en pacientes afectados de metástasis hepáticas provocadas por cáncer de mama. El estudio concluyó que se observó



Ruben A Benelbas
Director Técnico- Apoderado
MN-9183- DNI-12.315.243
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
ROVAFARM ARGENTINA SA

Página 2 de 13

una modificación del *clearance* únicamente cuando la tasa de invasión hepática fue superior al 75%. Por otra parte, se condujo un estudio de fase I en pacientes con función hepática alterada: 6 pacientes con insuficiencia moderada (bilirrubinemia ≤ 2 veces la LSN y tasa de transaminasas ≤ 5 veces la LSN) tratados con la dosis máxima de 25 mg/m² y 8 pacientes con insuficiencia severa (bilirrubinemia > 2 veces la LSN y/o tasa de transaminasas > 5 veces la LSN) tratados con la dosis máxima de 20 mg/m². El *clearance* total en estos pacientes era similar al de los pacientes con función hepática normal y demostró que la farmacocinética de la vinorelbina no se modifica en caso de insuficiencia hepática cualquiera sea su grado. Sin embargo, como medida de precaución, se recomienda reducir la posología a 20 mg/m² y supervisar estrictamente los parámetros hematológicos en los pacientes que sufren de insuficiencia hepática severa.

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).

Correlación entre farmacodinamia y farmacocinética

Se ha establecido una alta correlación entre la exposición sanguínea a la vinorelbina y la leucopenia así como con la neutropenia.

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.

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

En poliquimioterapia, la dosis habitual (25 a 30 mg/m²) generalmente se mantiene mientras que la frecuencia de administración se reduce: por ejemplo, administración el Día1 y el Día5 cada 3 semanas o el Día1 y el Día8 cada 3 semanas en función del protocolo.

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 se 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:



Ruben A Benelbas
Director Técnico- Apoderado
MN-9183- DNI-12.315.243
IF-2020-36347261-PA-PN-DGA#ANMAT
ROVAFARM ARGENTINA SA

Página 3 de 13

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:

- Insuficiencia hepática severa.
- 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).
- En asociación con la vacuna contra la fiebre amarilla.

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.
- Si la tasa de neutrófilos es inferior a 1500/mm³ y/o si el número de plaquetas es inferior a 100.000/mm³, la administración debe ser retrasada hasta la normalización de estos parámetros.
- En caso de 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 se 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 cuyos campos incluyan el hígado
- La toma de este medicamento con una vacuna viva atenuada no se recomienda (para la vacuna contra la fiebre amarilla, ver contraindicaciones).
- Se recomienda precaución cuando Navelbine se utiliza junto con inhibidores potentes del citocromo CYP3A4. Por lo tanto, se desaconseja la toma de este medicamento con fenitoína, fosfenitoína, ketoconazol, itraconazol o posaconazol (ver interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones).



Ruben A Benelbas
Director Técnico- Apoderado
MN-9183- DNI-12.315.243
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
ROVAFARM ARGENTINA SA

Página 4 de 13

- Evitar cualquier contaminación accidental del ojo riesgo de irritación severa, incluso ulceración de la córnea si el producto es proyectado 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 debe actuar con precaución especial para los pacientes de la población japonesa porque se han reportado con mayor frecuencia casos de neumopatías intersticiales este tipo de población.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

INTERACCIONES COMUNES A TODOS LOS CITOTÓXICOS:

Asociaciones contraindicadas (ver contraindicaciones)

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

Asociaciones desaconsejadas (ver advertencias especiales y precauciones de empleo)

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

Asociaciones que son objeto de precauciones para su uso

- **Antivitaminas K:** Aumento del riesgo trombótico y hemorrágico en el transcurso de afecciones tumorales. Por añadidura, posible interacción entre las AVK y la quimioterapia. Control más frecuente del INR.
- **Macrólidos (claritromicina, eritromicina, telitromicina):** riesgo de aumento de la toxicidad del agente antimicrobiano por la disminución de su metabolismo hepático por claritromicina, eritromicina o telitromicina. Estrecha vigilancia clínica y biológica. Eventualmente, utilizar otro antibiótico.
- **Cobicistat:** aumento de la neurotoxicidad del antimicrobiano por la disminución de su metabolismo hepático por cobicistat. Estrecha vigilancia clínica y adaptación eventual de la posología del antimicrobiano

Asociaciones que deben tenerse en cuenta

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

INTERACCIONES ESPECÍFICAS PARA LOS ALCALOIDES VINCA

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

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

Asociaciones que son objeto de precauciones de empleo

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

Asociaciones que deben tenerse en cuenta

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



Ruben A Benelbas
 Director Técnico- Apoderado
 MN-9183- DNI-12.315.243
 IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
 ROVAFARM ARGENTINA SA

Página 5 de 13

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

INTERACCIONES ESPECÍFICAS PARA LA VINOELBINA

Dado que CYP3A4 está principalmente implicada en el metabolismo de la vinorelbina, la asociación con potentes inhibidores de esta isoenzima puede aumentar la concentración sanguínea de la vinorelbina y la asociación con potentes inductores de esta isoenzima 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 las granulocitopenias fue superior en ocasión de la asociación de Navelbine con cisplatino que cuando se utilizó Navelbine en monoterapia.

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 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 ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$), 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 locales.

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 O.M.S. (grado 1=G1; grado 2=G2; grado 3=G3; grado 4=G4; grado 1-4=G1-4; grado 1-2=G1-2; grado 3-4=G3-4).

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:



Ruben A Benelbas
Director Técnico- Apoderado
MN 9183- DNI 12.315.243
IF 2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
ROVAFARM ARGENTINA SA

Página 6 de 13

- Sepsis severa con falla orgánica.
- Septicemia.

Muy raras:

- Septicemia complicada y a veces fatal.

Indeterminadas:

- 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 siguientes a la interrupción del tratamiento y no acumulativa.
- Anemia (G3-4: 7,4%).

Frecuentes:

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

Indeterminadas:

- Neutropenia febril.
- Pancitopenia
- Leucopenia G1-4

Afecciones del sistema inmunitario

Indeterminadas:

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

Afecciones endócrinas

Indeterminadas:

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raros:

- Hiponatremia severa.

Indeterminados:

- Anorexia.

Afecciones del sistema nervioso

Muy frecuentes:

- Trastornos neurológicos (G3-4: 2,7%) incluida la abolición de los reflejos osteotendinosos. 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 al interrumpir el tratamiento.

Indeterminados:

- Dolor de cabeza



Ruben A Benelbas
 Director Técnico- Apoderado
 MN-9183- DNI-12.315.243
 IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
 ROVAFARM ARGENTINA SA

- Vértigos
- Ataxia

Afecciones cardíacas

Raras:

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

Muy raras:

- Taquicardia, palpitaciones y trastornos del ritmo cardíaco.

Indeterminados:

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.

Indeterminados:

- Tos G1-2

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.

Indeterminados:

- Sangrado gastrointestinal
- Diarreas severas



Ruben A Benelbas
 Director Técnico- Apoderado
 MN-9183- DNI-12.315.243
 IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
 ROVAFARM ARGENTINA SA

Página 8 de 13

- Dolores abdominales

Afecciones hepatobiliares

Muy frecuentes:

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

Indeterminada

- 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.

Indeterminadas:

- 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.

Indeterminados:

- Escalofríos G1-2

Investigaciones:

Indeterminadas:

- 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.



Ruben A Benelbas
 Director Técnico- Apoderado
 MN-9183- DNI-12.315.343
 IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
 ROVAFARM ARGENTINA SA

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 bebé por nacer y se la debe someter a un seguimiento exhaustivo. La posibilidad de un asesoramiento genético también se debe considerar.

Mujeres en edad de procrear

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

Lactancia

Se desconoce la excreción de Navelbine a través de la leche materna. No se ha estudiado la excreción de Navelbine a través de la leche en animales. No pueden excluirse riesgos durante la lactancia. Por consiguiente, la lactancia debe interrumpirse antes de iniciar un tratamiento con Navelbine (ver contraindicaciones).

Fertilidad

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

Antes de cualquier tratamiento, se aconseja prever la conservación 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.

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

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. Los eventuales derrames accidentales o las fugas del producto deben enjugarse con una esponja

En caso de contacto del producto con los ojos, hacer inmediatamente un lavado abundante y prolongado por medio de una solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%. En caso de proyección cutánea accidental, proceder a un lavado abundante con agua y luego con jabón suave seguido por un enjuague abundante y prolongado.

Una vez preparado, toda superficie expuesta al producto debe limpiarse correctamente y deben lavarse las manos y el rostro.

No hay interacción contenido/contenedor entre Navelbine y el frasco de vidrio neutro, la bolsa de PVC, la bolsa de acetato de vinilo o el kit 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.



Ruben A Benelbas
Director Técnico- Apoderado
M.N. 9183- D.N.I. 12.315.243
I.F. 2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
ROVAFARM ARGENTINA SA

Página 10 de 13

Navelbine debe administrarse estrictamente por vía endovenosa: es extremadamente importante asegurarse de que la aguja se introduzca correctamente en la vena antes de comenzar la inyección. En caso de extravasación de pasaje del producto fuera de la vena (tejido subcutáneo) en el tejido que la rodea durante la administración puede producirse una importante irritación local. Conviene entonces interrumpir inmediatamente la inyección, irrigar la vena con una solución salina y aspirar el máximo de producto extravasado, la cantidad restante debe administrarse por otra vía venosa.

La aplicación de calor moderado facilita la difusión del producto y parece reducir el riesgo de celulitis. En caso de extravasación, a fin de reducir el riesgo de flebitis, pueden administrarse inmediatamente glucocorticoides por vía IV. Se debe advertir a las mujeres embarazadas y debe evitarse la manipulación de citotóxicos.

En caso de dolor pero sin extravasación se debe disminuir la velocidad de la infusión.

Antes de ser administradas, las soluciones inyectables deben ser objeto de una inspección visual para detectar la presencia eventual de partículas o de decoloración.

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

DATOS PRECLINICOS DE SEGURIDAD:

Potencial mutagénico y carcinogénico

Vinorelbina indujo daño cromosómico, pero no lo hizo con la prueba de mutagenicidad de Amas.

Se supone que Navelbine puede provocar efectos mutagénicos (inducción aneuploídica y de poliploidías) en los hombres.

Estudios de toxicidad en la reproducción

Los estudios de reproducción en animales han demostrado que Navelbine indujo letalidad embrio-fetal y efectos teratogénicos.

Farmacología de seguridad

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.

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



Ruben A Benelbas
Director Técnico- Apoderado
MN-9183- DNI-12.315.243
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
ROVAFARM ARGENTINA SA

Página 11 de 13

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, en frasco para perfusión herméticamente cerrado puede conservarse 24 hs 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:

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

Titular del producto:

PIERRE FABRE MEDICAMENT
45, place Abel Gance
92100 BOULOGNE Francia

En Argentina:

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

Importado y distribuido por:

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

En Uruguay:

EN CASO DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON CENTRO DE INFORMACION Y ASESORAMIENTO TOXICOLOGICO (C.I.A.T.): (2) 1722.

Presentaciones registradas:

Navelbine 10 mg/1 mL Reg. MSP N°33865

Ruben A Benelbas
Director Técnico- Apoderado
MN-9183- DNI-12.315.243
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
ROVAFARM ARGENTINA SA

Página 12 de 13

Navelbine 50 mg/5mL Reg. MSP N°29513

Importado y distribuido por:

Rinque Pharma S.A.

Sanlúcar 1545 CP 11500

Tel. Tel. (598) 2600106. Montevideo

Directora Técnica: Q.F. Lucía Muxí

Fecha última revisión Mayo 2020

Código de impresión CLV20JAN2020

Disposición ANMAT



Ruben A Benelbas

Director Técnico- Apoderado

MN-9183- DNI-12.315.243
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
ROVAFARM ARGENTINA SA

Página 13 de 13



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-36033900 PROSP SOLUCION INYECTABLE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.26 14:59:21 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.26 14:59:22 -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?

Si su médico le ha informado acerca de la intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.



Ruben A. Benelhas
Director Técnico Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA SA

Jamás tome NAVELBINE cápsula blanda:

- 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, ver Jamás tome NAVELBINE cápsula blanda).
- Usted está en tratamiento con fenitoína, fosfenitoína, itraconazol, ketoconazol o posaconazol, 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.



Ruben A. Benelhas
Director Técnico Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA SA

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

Sin objeto

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 (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 anti fúngicos), mitomicina C o lapatinib (medicamentos anticancer)(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 espermatozoides 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 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.



Ruben A. Benelhas
Director Técnico Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA SA

Deportistas

No aplica

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 y alcohol.

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 esta pequeña cantidad no tendrá ningún efecto sobre usted.

3. ¿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 160 mg por semana.

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

Frecuencia de administración

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

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento será determinada por su médico.

Modo de administración

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

No ingiera cápsulas dañadas; informe a su médico.



IF-2020-36347261-APN-DGAFANMAT
Ruben A. Benelbas
Director Técnico Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA SA

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 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 severos relacionados con elementos de la sangre, así como signos de infección (tales como fiebre, escalofríos, tos). También puede presentarse constipación severa.

**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.



Ruben A. Benelhas
IF-2020-36347261-APN-DGAFANMAT
Director Técnico Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA SA

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.

4. ¿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):



Ruben A. Benelhas
Director Técnico Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA SA

Infecciones en diferentes sitios, Náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarreas, trastornos gástricos, disminución de glóbulos rojos (anemia) que puede provocar palidez, fatiga o disnea, inflamación o aftas en la boca o la garganta (estomatitis), disminución del número de plaquetas (trombopenia) que puede aumentar el riesgo de sangrado y hematomas, una disminución en los glóbulos blancos que lo hace más vulnerable a la infección. Pérdida de ciertos reflejos, a veces con alteración del sentido del tacto; caída del cabello (alopecia), generalmente leve durante un tratamiento prolongado; fatiga; fiebre; malestar; pérdida de peso; pérdida de apetito (anorexia).

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

Trastornos neuromotores; cambios en la visión; dificultades respiratorias (disnea); tos ; dolores; ardor y dificultades para orinar; trastornos del sueño; dolor de cabeza; aturdimiento; alteración del sabor de los alimentos y bebidas; inflamación de la garganta y del esófago (esofagitis); dificultad para tragar los alimentos o los líquidos, reacciones cutáneas; Resfriado; pérdida de peso; dolores articulares; dolores en la mandíbula ; dolores musculares; dolores que pueden tener diferentes localizaciones del cuerpo y en el sitio del tumor; Presión arterial elevada; Trastornos Hepáticos (Balance hepático anormal)

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

Insuficiencia cardíaca que puede causar dificultades respiratorias o hinchazón de los tobillos; Frecuencia cardíaca irregular (arritmias cardíacas). Pérdida de coordinación muscular que puede estar asociada a un desplazamiento anormal, anomalías del lenguaje y de los movimientos oculares anormales (ataxia).

Otros efectos adversos de frecuencia indeterminada:

Infección sanguínea (sepsis) asociada a síntomas tales como fiebre elevada y deterioro del estado general; crisis cardíaca; sangrado gastrointestinal (infarto de miocardio en pacientes con antecedentes médicos, o de factores de riesgo cardíaco); Baja tasa de sodio en sangre que conduce a debilidad, contracciones musculares; fatiga, confusión o pérdida de conciencia. Esta tasa baja de sodio puede atribuirse a ciertos casos de superproducción de una hormona causante de la retención hídrica (Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética – SIADH).

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

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

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



Ruben A. Benelhas
Director Técnico Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA SA

Dificultades respiratorias (broncoespasmo); Sensación de frío en manos y pies (enfriamiento de las extremidades); sofocos.

Efectos adversos raros (que pueden ocurrir en 1 a 10 pacientes tratados sobre 10000 pacientes):

Dificultades respiratorias (neumonía intersticial a veces fatal); Dolor abdominal y de espalda severo (pancreatitis).

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

5. ¿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

"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.aspx> llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Elaborado por:

Catalent Germany Eberbach GmbH

Gammelsbacher Strasse 2

69412 Eberbach, Alemania.

Titular del producto:

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

45, place Abel Gance 92100 Boulogne, Francia

Importado y distribuido por:



Ruben A. Benelhas
IF-2020-36347261-APN-DGA#ANMAT
Director Técnico Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA SA

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 Mayo 2020



Ruben A. Benelbas
Director Técnico Apoderado
ROVAFARM ARGENTINA SA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-36033900 INF PAC CAPSULAS BLANDAS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.26 15:00:14 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.26 15:00:14 -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.



Ruben A Benelbas

Director Técnico

ROVAFARM ARGENTINA SA
IF-2020-36547261-APN-DGA#ANMAT
Página 1 de 7

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.



Ruben A Benelbas
Director Técnico

ROVAFARM ARGENTINA SA
IF-2020-36547261-APN-DGA#ANMAT
Página 2 de 7

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



Ruben A Benelbas
Director Técnico

ROVAFARM ARGENTINA SA
IF-2020-36547261-APN-DGA#ANMAT
Página 3 de 7

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.

Si usted deja de utilizar NAVELBINE:

Sin objeto

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



Ruben A Benelbas
Director Técnico

ROVAFARM ARGENTINA SA
IF-2020-36547261-APN-DGA#ANMAT
Página 4 de 7

- 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.

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

Náuseas; vómitos, constipación; disminución de los glóbulos rojos (anemia) que pueden provocar palidez, fatiga o dificultad para respirar; Disminución de glóbulos blancos, lo cual lo vuelve más sensible a padecer infecciones; debilidad de los miembros inferiores; pérdida de ciertos reflejos, a veces con deterioro del sentido del tacto; caída del cabello (alopecia), generalmente leve durante un tratamiento prolongado; inflamación o aftas en la boca o en la garganta (estomatitis); reacciones en el sitio de la inyección de Navelbine tales como enrojecimiento (eritema), sensación de ardor, decoloración de la vena, inflamación de la vena (flebitis); Trastornos hepáticos (equilibrio hepático anormal).

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

Disminución del número de plaquetas (trombopenia) que puede conducir a un mayor riesgo de hemorragia o hematomas; dolores articulares (artralgias); dolores en la mandíbula; dolores musculares (mialgias); fatiga (astenia); fiebre; dolores que pueden tener diferentes localizaciones, tales como dolor pectoral y en el sitio del tumor: Diarrea; Infecciones en diferentes sitios.

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

Dificultades importantes para desplazarse, así como a nivel del sentido del tacto (parestesia); vértigo, sensación repentina de calor, así como enrojecimiento de la piel, del rostro y del cuello (sofocos); sensación de frío a nivel de las manos y los pies (enfriamiento de las extremidades); dificultades respiratorias o respiración sibilante (disnea y broncoespasmo); Infección sanguínea (sepsis) asociada a síntomas tales como fiebre elevada y deterioro del estado general; Tensión arterial elevada..

Efectos adversos raros (que pueden ocurrir en 1 a 10 pacientes tratados sobre 10000 pacientes):

Crisis cardíaca (cardiopatía isquémica, ángor, infarto de miocardio a veces fatal); Toxicidad pulmonar (inflamación y fibrosis, a veces fatal); Dolores abdominales y dorsales severos (inflamación del páncreas); hiponatremia grave correspondientes a niveles bajos de sodio en sangre que puede causar síntomas tales como fatiga, confusión, calambres y coma; ulceraciones a nivel del sitio de la inyección (necrosis local); erupción cutánea (prurito, reacciones cutáneas generalizadas).



Ruben A Benelbas
Director Técnico

Efectos adversos muy raros (que pueden ocurrir en al menos 1 paciente tratado sobre 10000 pacientes):

Latidos irregulares del corazón (taquicardia), palpitaciones, trastornos del ritmo cardíaco.

Otros efectos adversos de frecuencia indeterminada:

Dolores abdominales, sangrados gastrointestinales; La insuficiencia cardiaca puede provocar falta de aliento e hinchazón en los tobillos; Enrojecimiento de pies y manos (eritema); Baja tasa de sodio debido a la sobreproducción de una hormona que provoca retención de líquido y debilidad, fatiga o confusión (Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética- SIASH); Pérdida de coordinación muscular que puede estar asociada con desplazamiento anormal, alteraciones del lenguaje y movimientos oculares anormales (ataxia), Dolor de cabeza; Escalofríos con fiebre; Tos; Pérdida del apetito (anorexia), Pérdida de Peso

Si usted sufre de uno de estos efectos adversos o si presenta otro síntoma o una sensación inusual, 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, 3 ml, 4 ml y 5 ml.

Medicamento sometido a prescripción hospitalaria. Prescripción reservada



Ruben A Benelbas
Director Técnico

ROVA FARM ARGENTINA SA
IF-2020-36547261-APN-DGA#ANMAT
Página 6 de 7

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.

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
45, place Abel Gance
92100 BOULOGNE Francia

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 autorizada Mayo 2020

Código de impresión NV1050 03112016 FUR04-17



Ruben A Benelbas
Director Técnico

ROVAFARM ARGENTINA SA
IF-2020-36547261-APN-DGA#ANMAT
Página 7 de 7



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-36033900 INF PAC SOLUCION INYECTABLE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.26 15:00:36 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.26 15:00:37 -03:00