



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº 7809

BUENOS AIRES, 25 SEP 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008017-15-2 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 para el producto NAVELBINE / VINOELBINA, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, VINOELBINA 10 mg, VINOELBINA 30 mg, VINOELBINA 40 mg, VINOELBINA 50 mg, autorizado por el Certificado N° 38.918.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 113 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN Nº **7809**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 4 a 12, 13 a 21 y 22 a 30, desglosando de fojas 4 a 12, para la Especialidad Medicinal denominada NAVELBINE / VINOURELBINA, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, VINOURELBINA 10 mg, VINOURELBINA 30 mg, VINOURELBINA 40 mg, VINOURELBINA 50 mg, propiedad de la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

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

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-008017-15-2

DISPOSICIÓN Nº

7809 2

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

7809



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: Alcaloides Vinca y análogos, código ATC: L01CA04.

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

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9.183
APODERADO



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 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.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía endovenosa estricta, después de una dilución apropiada.

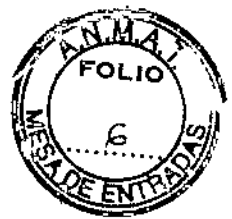
La administración por vía intratecal de Navelbine puede ser fatal.

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 30 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o de una solución inyectable de glucosa al 5%.

HOVA-FARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBÉN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9.183
APODERADO

000



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 poli quimioterapia, 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:

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.
- Embarazo (ver embarazo y lactancia).
- 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.
- 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. Por consiguiente, se desaconseja tomar este medicamento con fenitoína, fosfenitoína, itraconazol o posaconazol (ver interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones).

NOV FARM ARGENTINA S.A.
PIE DE FIEBRE MEDICAMENT
Dr RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TECNICO
M. N. 9.183
APODERADO



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
- 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%).

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).
- **Fenitofna (y, por extrapolación, fosfenitoína):** Riesgo de aparición de convulsiones por disminución de la absorción digestiva sólo de la fenitofna por el citotóxico, o bien riesgo de aumento de la toxicidad o de pérdida de eficacia del citotóxico por aumento de su metabolismo hepático por la fenitofna o la fosfenitoína.

Asociaciones que son objeto de precauciones para su uso

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

Asociaciones que deben tenerse en cuenta

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

INTERACCIONES ESPECÍFICAS PARA LOS ALCALOIDES VINCA

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

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

Asociaciones que son objeto de precauciones de empleo

- **Inhibidores de proteasas:** Aumento de la toxicidad del 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 secundarios).

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

NOV FARM ARGENTINA S.A.
 PICHÉ FABRE MEDICAMENT
 Dr. RUBEN A. BENELBAS
 DIRECTOR TÉCNICO
 M. N. 9.183
 APODERADO



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.

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 secundarios adicionales informados después de la comercialización fueron agregados según la clasificación MedDRA con una frecuencia indeterminada.

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	$< 1/10.000$
Indeterminado	Casos informados post-AMM

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:

- Sepsis severa con falla orgánica.
- Septicemia.

Muy raras:

- Septicemia complicada y a veces fatal.

Indeterminadas:

- Neutropenia séptica.

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:

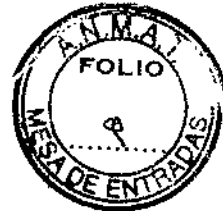
- Trombopenia (G3-4: 2,5%) raramente severa.

Indeterminadas:

- Neutropenia febril.

Afecciones del sistema inmunitario

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TECNICO
M. N. 9.183
APODERADO



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.

Afecciones cardíacas

Raras:

- Cardiopatías isquémicas (angor, infarto de miocardio).

Muy raras:

- Taquicardia, palpitaciones y trastornos del ritmo cardíaco.

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, en particular en los pacientes tratados con Navelbine asociado con mitomicina C.

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.

Afecciones hepatobiliares

Muy frecuentes:

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

Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes:

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

Raras:

ROVAFARM ARGENTINA S.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9.183
APODERADO



- Reacciones cutáneas generalizadas.

Indeterminadas:

- Eritema de pies y manos.

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.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Se sospecha que Navelbine provoca efectos teratogénicos serios al ser administrado durante el embarazo (ver contraindicaciones).

Navelbine está contraindicado durante el embarazo (ver contraindicaciones)

Si la administración de Navelbine es una necesidad vital, debe efectuarse una consulta médica con respecto al riesgo de efectos perjudiciales para el niño cuando se prevé el tratamiento en mujeres embarazadas. Si durante el tratamiento se produce un embarazo, debe proponerse un asesoramiento genético, cualquiera sea el momento de inicio del embarazo.

Mujeres en edad de procrear

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Antes de cualquier tratamiento, se aconseja prever la conservación 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.

ROVAFARM ARGENTINA S.R.L.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBÉN A. BENELEBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9.183
APODERADO



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.

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

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TECNICO
M. N. 9.183
APODERADO

7809



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 Gonce
92100 BOULOGNE Cedex Francia

En Argentina:

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

Importado y distribuido por:

ROVAFARM ARGENTINA S.A.

M.T. de Alvear 684. 7°Piso

Tel. (5411) 43189600. Ciudad 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

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 de última revisión autorizada Julio 2015

Código de impresión NV1050 6184425/6168991 FUR07-15

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TECNICO
M. N. 9.183
APODERADO