

**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 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 / m<sup>2</sup> 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<sub>máx</sub> se alcanzó en 1.5 a 3 horas con una concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) de alrededor de 130 ng/ml después de la administración con la dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> se traduce en una concentración sanguínea comparable a la obtenida respectivamente por las dosis de 25 y 30 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>

#### **Distribución**

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

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

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

No se detectó vinorelbina en el sistema nervioso central.

#### **Metabolismo**

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

No se ha detectado ningún sulfo o glucurono conjugados.

#### **Eliminación**

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

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

#### **Poblaciones particulares:**

### **Insuficiencia renal**

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

### **Insuficiencia hepática**

La farmacocinética de la vinorelbina por vía oral no ha sido modificada después de la administración de la dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>/ 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/m<sup>2</sup>/ 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.

### **En monoterapia:**

El esquema de administración recomendado es el siguiente:

#### **Tres primeras administraciones:**

Dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> 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/ m<sup>2</sup> una vez por semana, con excepción de los pacientes cuyo número de neutrófilos ha caído una vez por debajo de 500/ mm<sup>3</sup> o más de una vez entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup> en el transcurso de las tres primeras administraciones realizadas a la dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>.

Número de neutrófilos al momento de las 3 primeras administraciones de 60 mg/m <sup>2</sup> / 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/m<sup>2</sup>, si el número de neutrófilos es inferior a 500/ mm<sup>3</sup> o si más de una vez está comprendido entre 500 y 1000/ mm<sup>3</sup>, conviene retrasar la administración hasta la normalización de este parámetro y reducir la dosis de 80 a 60 mg/ m<sup>2</sup> por semana para las 3 administraciones siguientes.

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

Es posible aumentar de nuevo la dosis de 60 a 80 mg/m<sup>2</sup> por semana si el número de neutrófilos no es inferior a 500/ mm<sup>3</sup> o más de una vez comprendido entre 500 y 1000/ mm<sup>3</sup> en el transcurso de las tres últimas administraciones realizadas de 60 mg/m<sup>2</sup>, de acuerdo con el modo de administración descrito para las tres primeras administraciones.

Si el número de neutrófilos es inferior a 15 00/mm<sup>3</sup> y/o si el número de plaquetas está comprendido entre 75.000 y 100.000/mm<sup>3</sup> 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 <sup>2</sup> )	60 mg/m <sup>2</sup> Dosis (mg)	80 mg/m <sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> la dosis total nunca debe superar 120 mg por semana, (posología de 60 mg/m<sup>2</sup>) o 160 mg por semana (posología de 80 mg/m<sup>2</sup>)

**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/m<sup>2</sup> equivale a una concentración sanguínea comparable a la obtenida respectivamente por las dosis de 25 y de 30 mg/m<sup>2</sup> 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

**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/ m<sup>2</sup> 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/ m<sup>2</sup>/ 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:**

- 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/mm<sup>3</sup> o infección severa actual o reciente (dentro de las 2 semanas).
- Tasa de plaquetas < 100.000/ mm<sup>3</sup>.
- 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 5HT<sub>3</sub> 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/ mm<sup>3</sup> y/o si el número de plaquetas es inferior a 100.000/ mm<sup>3</sup>, 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/m<sup>2</sup>/ 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/m<sup>2</sup> si el número de neutrófilos es, inferior a 500/ mm<sup>3</sup> o si más de una vez está comprendido entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup>, no sólo hay que retrasar la administración, sino que también hay que reducir la dosis a 60 mg/ m<sup>2</sup> por semana. Es posible aumentar nuevamente la dosis de 60 a 80 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/ m<sup>2</sup> luego aumentarla a 80 mg/m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup>, la dosis total no debe exceder nunca 120 mg por semana (posología a 60 mg/m<sup>2</sup>) o 160 mg por semana (posología a 80 mg/m<sup>2</sup>).

### **Precauciones particulares de empleo:**

Se recomienda adoptar precauciones particulares en los pacientes que presenten

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

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

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

- 60 mg/m<sup>2</sup>/ 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/m<sup>2</sup>/ 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.

### **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 VINOURELBINA**

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

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

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

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

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/semana, seguidas de administraciones a la dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>/ 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).

### **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**

**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 cardíacos, 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%.

### **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-uritarios 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**

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 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.**

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

**Síntomas:**

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

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

Se recomienda una supervisión minuciosa de la función hepática.

No existe ningún antídoto en caso de sobredosis.

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

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

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

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

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

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

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

Medicamento que necesita una vigilancia particular durante el tratamiento. Este medicamento ha sido 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 2020-67580123-APN