

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NAVELBINE CÁPSULAS BLANDAS 30 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NAVELBINE cápsulas blandas 20 mg

NAVELBINE cápsulas blandas 30 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

NAVELBINE capsulas blandas 20 mg

Vinorelbina.....20,00 mg

Como tartrato de vinorelbina.....27,70 mg

Por cápsula blanda.

Excipientes con efecto conocido: etanol **anhidro**, sorbitol.Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

NAVELBINE capsulas blandas 30 mg

Vinorelbina.....30.00 mg

Como tartrato de vinorelbina.....41.55 mg

Por cápsula blanda.

Excipientes con efecto conocido: etanol **anhidro**, sorbitol.Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsulas blandas

NAVELBINE capsulas blandas 20 mg: Cápsula blanda marrón claro impresa con N20.

NAVELBINE capsulas blandas 30 mg: Cápsula blanda de color rosa, impresa con N30

4. DATOS CLÍNICOS**4.1. Indicaciones terapéuticas**

NAVELBINE oral está indicado como monoquimioterapia o combinado con quimioterapia para:

- Cáncer de pulmón no microcítico
- Cáncer de mama metastásico

4.2. Posología y forma de administración

Se recomienda tomar Navelbine cápsulas blandas bajo la supervisión de un médico con experiencia en quimioterapia.

Navelbine cápsulas blandas es una alternativa al tratamiento con Navelbine inyectable, siempre y cuando la administración intravenosa presente problemas psicológicos o prácticos.

Basándose en estudios farmacocinéticos, se ha demostrado que la dosis oral de 60 mg/m² corresponde a 25 mg/m² y que 80 mg/m² corresponde a 30 mg/m² de la forma intravenosa.

- **Monoterapia:**

El régimen de administración recomendado es el siguiente:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NAVELBINE CÁPSULAS BLANDAS 30 mg****Primeras tres administraciones:**

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

Administraciones posteriores:

Después de la tercera administración, se recomienda aumentar la dosis de NAVELBINE cápsulas blandas a 80 mg/m² una vez por semana, excepto en los pacientes que han presentado una vez descenso del recuento de neutrófilos menor a 500/mm³ o más de una vez entre 500 y 1000/mm³, durante las tres primeras dosis de 60 mg/m².

Recuento de neutrófilos durante las primeras 3 administraciones	Neutrófilos > 1000	Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (1 episodio)	Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (2 episodios)	Neutrófilos < 500
A 60 mg/m²/semana				
Dosis recomendada a partir de la cuarta administración	80	80	60	60

Modificación de la dosis

Para las administraciones planeadas a la dosis de 80 mg/m², si el recuento de neutrófilos es menor a 500/mm³ o ha estado más de una vez entre 500 y 1000/mm³, la administración debe retrasarse hasta que este parámetro regrese a la normalidad y en las siguientes 3 administraciones la dosis deberá reducirse de 80 a 60 mg/m² una vez por semana.

Recuento de neutrófilos DESPUÉS DE LA CUARTA ADMINISTRACIÓN	Neutrófilos > 1000	Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (1 episodio)	Neutrófilos ≥ 500 y < 1000 (2 episodios)	Neutrófilos < 500
A 80 mg/m²/semana				
Dosis recomendada para la siguiente administración	80		60	

En concordancia con las reglas descritas para las primeras tres administraciones, es posible aumentar la dosis de 60 a 80 mg/m² por semana si el recuento de neutrófilos no está por debajo de 500/mm³ o en más de una ocasión entre 500 y 1000/mm³ durante las últimas tres administraciones de 60 mg/m².

- **Cuando se combina con quimioterapia la dosis y el régimen de tratamiento deben ajustarse de acuerdo al protocolo de tratamiento.**

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos demuestran que una dosis oral de 80 mg/m² es equivalente a una dosis IV de 30 mg/m², y que una dosis oral de 60 mg/m² es equivalente a una dosis IV de 25 mg/m².

Esta información se basa en protocolos de combinación que alternan la forma IV con la oral para mejorar la comodidad del paciente.

Para los protocolos de combinación, la dosis y el régimen de tratamiento deben ajustarse de acuerdo con el protocolo de tratamiento.

	60 mg/m ²	80 mg/m ²
Sup. Corp. [m ²]	Dosis [mg]	Dosis [mg]
0,95 a 1	60	80
1,05	70	90
1,15	70	100
1,25	80	100
1,35	80	110
1,45	90	120
1,55	100	130
1,65	100	140
1,75	110	140

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NAVELBINE CÁPSULAS BLANDAS 30 mg**

1,85	110	150
≥ 1,95	120	160

Incluso para los pacientes con área de superficie corporal (ASC) > 2 m², la dosis total nunca debe ser mayor de 120 mg por semana (dosis de 60 mg/m²) o 160 mg por semana (dosis de 80 mg/m²).

Administración

NAVELBINE debe administrarse vía oral de forma estricta.

Navelbine capsulas blandas debe ingerirse con agua sin masticar ni chupar la cápsula.

Se recomienda tomar la cápsula al final de una comida.

Administración a adultos mayores:

La experiencia clínica no ha establecido diferencias significativas en adultos mayores en términos de la tasa de respuesta, aunque no es posible excluir una mayor sensibilidad en algunos de estos pacientes. La edad no cambia la farmacocinética de vinorelbina.

Administración en niños:

La seguridad y eficacia no se ha estudiado en niños, por lo tanto, no se recomienda la administración de Navelbine (ver sección 5.1).

Administración en pacientes con insuficiencia hepática:

Navelbine puede administrarse a una dosis estándar de 60 mg/m² por semana en pacientes con trastorno hepático leve (bilirrubina < 1,5 veces el límite superior de la normalidad (x LSN) y AST y/o ALT 1,5 a 2,5 x LSN).

En pacientes con trastorno hepático moderado (bilirrubina 1,5 a 3 x LSN sin considerar la ALT y AST), Navelbine debe administrarse a una dosis de 50 mg/m²/semana. No se recomienda administrar Navelbine a pacientes con trastorno hepático severo ya que no existen datos suficientes para determinar la farmacocinética, eficacia y seguridad de Navelbine en esta población (ver secciones 4.4, y 5.2).

Administración en pacientes con insuficiencia renal:

Debido a que la excreción renal es baja, no existe una justificación farmacocinética para reducir la dosis de Navelbine en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

Instrucciones de uso y manipulación de Navelbine oral (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a vinorelbina, a otros alcaloides de la vinca o a alguno de los excipientes.
- Alguna enfermedad que afecte de manera significativa la absorción.
- Antecedentes de resección quirúrgica significativa del estómago o del intestino delgado.
- Recuento de neutrófilos < 1.500/mm³ o infección severa, actual o reciente (dentro de un periodo de 2 semanas).
- Recuento de plaquetas < 100.000/mm³.
- **Insuficiencia hepática grave**
- **Embarazo**
- Pacientes que requieren oxigenoterapia de largo plazo.
- Lactancia (ver sección 4.6)
- En combinación con la vacuna contra la fiebre amarilla (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de utilización

Advertencias especiales

Navelbine capsulas blandas deberá prescribirse únicamente por un médico calificado y con experiencia en el uso de quimioterapia, que cuente con instalaciones para monitoreo de medicamentos citotóxicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NAVELBINE CÁPSULAS BLANDAS 30 mg**

El contenido líquido de las cápsulas es irritante. Si el paciente mastica o chupa la cápsula por error, enjuagar la boca con agua o preferiblemente con suero fisiológico.

Si la cápsula está cortada o dañada, el contenido líquido que tiene propiedades irritantes, puede producir reacciones adversas si entra en contacto con la piel, las membranas mucosas o los ojos.

Las cápsulas dañadas no deben tragarse y se deben regresar al farmacéutico o médico para que las destruyan de forma apropiada.

En caso de entrar en contacto con el líquido, lavar muy bien de forma inmediata con agua, o preferiblemente con suero fisiológico.

Si se produce vómito horas posteriores de tomar el medicamento, no repetir nunca la administración de la dosis. El tratamiento sintomático, como los antagonistas del 5HT₃ (por ejemplo: ondansetrón, granisetron), puede reducir la aparición del vómito (ver sección 4.5).

Navelbine cápsulas blandas se ha asociado con mayor incidencia de náusea y vómito que la forma inyectable. Se recomienda tratamiento antiemético preventivo.

Debido a que el producto contiene sorbitol, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar Navelbine cápsulas blandas.

El tratamiento debe administrarse bajo control hematológico estricto (el nivel de hemoglobina en sangre, y los recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas se deben controlar los días que se administre la sustancia).

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis.

La dosis a administrar debe determinarse de acuerdo con el perfil hematológico:

- Si el recuento de neutrófilos está por debajo de 1500/mm³ y/o el recuento de plaquetas está por debajo de 100.000/mm³, el tratamiento debe aplazarse hasta que estos parámetros regresen a la normalidad y el paciente debe someterse a control (ver sección 4.2).
- Para aumento de la dosis de 60 mg/m² a 80 mg/m² por semana después de administrar la tercera dosis, ver sección 4.2.
- Para las administraciones planeadas a la dosis de 80 mg/m², si el recuento de neutrófilos es menor a 500/mm³ o ha estado más de una vez entre 500 y 1000/mm³, no solo se debe retrasar la administración de la dosis, sino que también debe reducirse a 60 mg/m² por semana. La dosis de 60 mg/m² puede aumentarse nuevamente a 80 mg/m² por semana (ver sección 4.2).

En los ensayos clínicos donde los tratamientos iniciaron a una dosis de 80 mg/m², algunos pacientes desarrollaron complicaciones que implicaron neutropenia excesiva. Esto incluyó pacientes en mal estado funcional general.

Por lo tanto, se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis de 60 mg/m² y si la dosis inicial se tolera bien aumentarla posteriormente a 80 mg/m² como se describe en la sección 4.2.

Si los pacientes presentan signos o síntomas que sugieran infección, deben realizarse de inmediato exploraciones complementarias.

No se recomienda el uso de este medicamento en combinación con vacunas vivas atenuadas (para la vacuna contra la fiebre amarilla, ver Contraindicaciones).

Se recomienda precaución cuando se utilice Navelbine simultáneamente con inhibidores o inductores potentes del citocromo CYP3A4. Por lo tanto, no se recomienda tomar este medicamento con fenitoína, fosfenitoína, itraconazol, ketoconazol o posaconazol (ver sección 4.5).

Precauciones especiales de uso

Se recomienda tener precauciones especiales en pacientes:

- Con antecedentes de cardiopatía isquémica (ver sección 4.8).
- En mal estado funcional general.

Navelbine cápsulas blandas no debe administrarse de forma concomitante con radioterapia si los campos de tratamiento incluyen el hígado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NAVELBINE CÁPSULAS BLANDAS 30 mg**

Navelbine cápsulas blandas se ha estudiado en pacientes con trastorno hepático a las siguientes dosis:

- 60 mg/m²/semana en pacientes con trastorno hepático leve (bilirrubina < 1,5 x LSN, ALT y/o AST 1,5 a 2,5 x LSN).
- 50 mg/m²/semana en pacientes con trastorno hepático moderado (bilirrubina 1,5 a 3 x LSN, sin tener en cuenta el nivel de ALT o AST).

La seguridad y la farmacocinética de vinorelbina no cambiaron en estos pacientes a las dosis evaluadas.

Navelbine cápsulas blandas no se ha estudiado en pacientes con trastorno hepático severo y, por lo tanto, su uso no se recomienda en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Debido a que la excreción renal es baja, no existe justificación farmacocinética para reducir la dosis de Navelbine en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 5.2).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**INTERACCIONES FRECUENTES CON MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS****Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)**

+ Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad generalizada fatal debido a la vacuna.

Uso concomitante no recomendado (ver sección 4.4)

+ Vacunas vivas atenuadas (para la vacuna contra la fiebre amarilla, ver uso concomitante contraindicado):

Riesgo de enfermedad generalizada potencialmente fatal debido a la vacuna. El riesgo aumenta en pacientes ya inmunosuprimidos debido a la enfermedad subyacente. Cuando esté disponible, se debe utilizar una vacuna inactivada (poliomielitis).

+ Fenitoína (y, por extrapolación, fosfenitoína):

Riesgo de convulsiones debido a la reducción de la absorción gastrointestinal de fenitoína producida por el citotóxico o pérdida de la eficacia del medicamento citotóxico debido a un aumento en su metabolismo hepático producido por fenitoína o fosfenitoína.

Uso concomitante que requiere precauciones

+ Antagonistas de la vitamina K (AVK)

Aumento en el riesgo de trombosis y hemorragia en enfermedades tumorales. Adicionalmente, posible interacción entre los AVK y la quimioterapia. Se requiere monitoreo más frecuente del Índice Internacional Normalizado (IIN).

+ Macrólidos (claritromicina, eritromicina, telitromicina)

Riesgo de aumento de la toxicidad del medicamento antimitótico debido a una reducción en su metabolismo hepático producida por claritromicina, eritromicina o telitromicina. Se requiere estricto control clínico y de laboratorio. Posiblemente se requiera utilizar un antibiótico alternativo.

+Cobicistat

Aumento de la neurotoxicidad del antimitótico debido a una reducción en su metabolismo hepático producida por cobicistat. Se requiere control clínico estricto y existe la posibilidad de que se requiera ajuste de la dosis del medicamento antimitótico.

Uso concomitante a tener en cuenta

+ Inmunosupresores (ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus):

Inmunosupresión excesiva con riesgo de síndrome linfoproliferativo.

INTERACCIONES ESPECÍFICAS CON ALCALOIDES DE LA VINCA**Uso concomitante no recomendado (ver sección 4.4)**

+ Itraconazol, posaconazol, ketoconazol:

Aumento de la neurotoxicidad del medicamento antimitótico debido a una reducción en su metabolismo hepático producida por itraconazol, ketoconazol o posaconazol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NAVELBINE CÁPSULAS BLANDAS 30 mg****Uso concomitante que requiere precauciones****+ Inhibidores de la proteasa**

Aumento de la toxicidad del antimitótico debido a una reducción en su metabolismo hepático producida por el inhibidor de la proteasa. Se requiere control clínico estricto y existe la posibilidad de que se requiera ajuste de la dosis del medicamento antimitótico.

Uso concomitante a tener en cuenta**+ Mitomicina C:**

Riesgo de aumento de la toxicidad pulmonar de mitomicina y los alcaloides de la vinca (ver sección 4.8).

+ Debido a que los alcaloides de la vinca son sustratos de la glicoproteína P, y en ausencia de estudios específicos, se requieren precauciones cuando se utilice Navelbine en combinación con moduladores potentes del transporte de membrana.

INTERACCIONES ESPECÍFICAS DE VINOURELBINA

Es posible que la combinación de Navelbine con otros medicamentos de toxicidad medular conocida empeore los efectos adversos mielosupresores.

No existen interacciones farmacocinéticas mutuas cuando Navelbine se utiliza en combinación con cisplatino durante varios ciclos del tratamiento. Sin embargo, la incidencia de granulocitopenia fue mayor en la combinación de Navelbine con cisplatino que Navelbine como monoterapia.

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas durante la combinación de Navelbine con varios medicamentos antineoplásicos (paclitaxel, docetaxel, capecitabina y ciclofosfamida oral).

Ya que el CYP3A4 participa principalmente en el metabolismo de vinorelbina, la combinación con potentes inhibidores de esta isoenzima puede aumentar la concentración de vinorelbina en sangre, y la combinación con potentes inductores de esta isoenzima puede reducir la concentración de vinorelbina en sangre.

Los antieméticos, como los antagonistas del 5HT₃ (por ejemplo: ondansetrón, granisetron), no producen cambios en la farmacocinética de Navelbine cápsulas blandas (ver sección 4.4).

En un estudio clínico fase I que examinó la combinación de vinorelbina intravenosa y lapatinib se sugirió un aumento de la incidencia de neutropenia grado 3/4. En este estudio la dosis recomendada de vinorelbina intravenosa fue 22,5 mg/m² en los días 1 y 8 cada 3 semanas en combinación con 1000 mg de lapatinib administrados diariamente. Por lo tanto, este tipo de combinación debe administrarse con precaución.

Interacción con alimentos: el consumo simultáneo de alimentos no cambia la exposición a la vinorelbina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo**

No existen datos suficientes sobre el uso de vinorelbina en mujeres embarazadas. En estudios sobre reproducción realizados en animales, vinorelbina fue embriotóxica y teratogénica (ver sección 5.3). Con base en los resultados de estos estudios en animales y en la acción farmacológica del medicamento, existe el riesgo potencial de anomalías embrionarias y fetales.

Navelbine no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio individual esperado supere evidentemente los posibles riesgos. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar los riesgos para el feto y debe someterse a control cuidadoso. También se debe considerar la posibilidad de asesoría genética.

Mujeres con potencial para procrear

Las mujeres con potencial para procrear deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los tres meses después de interrumpir el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si Navelbine se elimina en la leche humana.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NAVELBINE CÁPSULAS BLANDAS 30 mg**

La eliminación de Navelbine en la leche materna no se ha estudiado en animales.

No se puede excluir la posibilidad de riesgos durante la lactancia. Por tanto, la lactancia debe interrumpirse antes de iniciar el tratamiento con Navelbine (ver sección 4.3).

Fertilidad

Se debe advertir a los hombres tratados con Navelbine que no deben procrear durante el tratamiento y por al menos 3 meses después del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento se recomienda considerar el almacenamiento de esperma debido al riesgo de infertilidad irreversible después del tratamiento con vinorelbina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir u operar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y operar máquinas, aunque con base en el perfil farmacodinámico, vinorelbina no afecta estas actividades. Sin embargo, se debe tener precaución en los pacientes tratados con vinorelbina debido a los efectos adversos de este medicamento.

4.8. Efectos indeseables:

La incidencia global de reacciones adversas se estableció a partir de estudios clínicos donde 316 pacientes (132 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) y 184 pacientes con cáncer de mama) recibieron el esquema recomendado de Navelbine cápsulas blandas (las tres primeras administraciones a una dosis de 60 mg/m²/semana, seguidas de administraciones a una dosis de 80 mg/m²/semana).

Las reacciones adversas reportadas se listan a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y la incidencia. Las reacciones adversas adicionales encontradas a partir de la experiencia postcomercialización se agregaron con frecuencia desconocida de acuerdo con la clasificación MedDRA.

Las reacciones se definen utilizando los grados de severidad según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (NCI CTCAE) como se presenta a continuación:

Muy frecuente	≤1/10
Frecuente	≥1/100, <1/10
Poco frecuente	≥1/1000, <1/100
Raro	≥1/10.000, <1/1000
Muy raro	<1/10.000
Frecuencia desconocida	Casos reportados postcomercialización

Las reacciones se describen utilizando la clasificación de la OMS (grado 1=G1; grado 2=G2; grado 3=G3; grado 4=G4; grado 1-4=G1-4; grado 1-2=G1-2; grado 3-4=G3-4).

Reacciones adversas reportadas con Navelbine cápsulas blandas**Experiencia precomercialización:**

Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia son depresión de la médula ósea con neutropenia, anemia y trombocitopenia junto con toxicidad gastrointestinal, con náuseas, vómito, diarrea, estomatitis y estreñimiento. Fatiga y fiebre también se han reportado con frecuencia.

Experiencia postcomercialización:

Navelbine cápsulas blandas se utiliza como monoterapia o en combinación con otros medicamentos quimioterapéuticos, como cisplatino o capecitabina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NAVELBINE CÁPSULAS BLANDAS 30 mg**

Las clasificaciones por órganos y sistemas más afectadas en la experiencia postcomercialización fueron “trastornos de la sangre y del sistema linfático”, “trastornos gastrointestinales” y “trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración”. Esta información es consistente con la experiencia precomercialización.

• Infecciones e infestaciones

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

Frecuente: Infecciones bacterianas, virales o fúngicas como resultado de la depresión de la médula ósea o un trastorno inmunológico (infecciones asociadas con neutropenia) normalmente reversibles con tratamiento apropiado.

Infecciones asociadas con neutropenia G3-4: 3,5%.

Frecuencia desconocida: Neutropenia séptica.

Septicemia complicada, ocasionalmente fatal.

• Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuente: Depresión de la médula ósea que causa especialmente neutropenia (G1-4: 71,5%; G3: 21,8%; G4 25,9%; reversible y que representa la toxicidad limitante de la dosis.

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

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

Trombocitopenia G1-2: 10,8%.

Frecuente: Neutropenia G4 asociada con fiebre superior a 38°C, el 2,8% como neutropenia febril.

• Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia desconocida: Hiponatremia severa

• Trastornos psiquiátricos

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

• Trastornos del sistema nervioso central

Muy frecuente Trastornos neurosensoriales (G1-2: 11,1%) generalmente restringidos a pérdida de los reflejos tendinosos, y pocas veces son severos.

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

Cefalea G1-4: 4,1%; G3-4: 0,6%.

Mareo G1-4: 6%; G3-4: 0,6%.

Alteración del sentido del gusto G1-2: 3,8%.

Poco frecuente: Ataxia G3: 0,3%.

• Trastornos oculares

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

• Trastornos cardiacos

Poco frecuente: Insuficiencia cardiaca y arritmias cardiacas.

Frecuencia desconocida: Infarto de miocardio en pacientes con antecedentes de trastornos cardiacos o factores de riesgo.

• Trastornos vasculares

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NAVELBINE CÁPSULAS BLANDAS 30 mg**

Hipotensión, G1-4: 2,2%; G3-4: 0,6%.

- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

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

- **Trastornos gastrointestinales**

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

Vómito, G1-4: 54,7%; G3-4: 6,3%; la ocurrencia de náusea y vómito se puede reducir con tratamiento complementario (setrones orales).

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%.

Estreñimiento, G1-4: 19%; G3-4: 0,9%. Puede ser apropiado prescribir laxantes a los pacientes con antecedentes de estreñimiento y/o bajo tratamiento concomitante con morfina o morfínomiméticos.

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 se puede reiniciar cuando la motilidad intestinal vuelva a la normalidad.

Frecuencia desconocida: Hemorragia gastrointestinal.

- **Trastornos hepatobiliares**

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

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy frecuente: Alopecia G1-2 (29,4%), por lo general puede ocurrir y generalmente es leve.

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

- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuente: Artralgia, particularmente dolor en la mandíbula.

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

- **Trastornos renales y urinarios**

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

Otros trastornos genitourinarios G1-2: 1,9%.

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

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

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

Frecuente: Dolor, particularmente en el lugar del tumor. G1-4: 3,8%; G3-4: 0,6%.

Escalofríos: G1-2: 3,8%.

- **Exploraciones complementarias**

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

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

Efectos adversos observados con Navelbine, concentrado para solución para perfusión

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NAVELBINE CÁPSULAS BLANDAS 30 mg**

Se han observado efectos adversos con Navelbine, concentrado para solución para perfusión, durante el uso pre y postcomercialización, mientras que no se han reportado para Navelbine cápsulas blandas.

Dichos efectos se describen a continuación con el fin de proporcionar información lo más completa posible y garantizar mayor seguridad en el uso de Navelbine cápsulas blandas.

• Infecciones e infestaciones

Poco frecuente: Septicemia (ocasionalmente fatal).

• Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia desconocida: Reacciones alérgicas sistémicas como anafilaxis, choque anafiláctico o reacciones anafilactoides.

• Trastornos endocrinos

Frecuencia desconocida: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIHA).

• Trastornos vasculares

Poco frecuente: Crisis vasomotoras y extremidades frías.

Raro: Hipotensión severa y desmayos.

• Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuente: Al igual que con otros alcaloides de la vinca, la administración de Navelbine se ha asociado con broncoespasmo.

Raro: Enfermedad pulmonar intersticial ocasionalmente fatal.

• Trastornos gastrointestinales

Raro: Pancreatitis

Reporte de sospechas de reacciones adversas

El reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacciones adversas a través de la página web

<http://www.biotoscana.com/prev/>

4.9. Sobredosis**Síntomas:**

La sobredosis de Navelbine puede producir hipoplasia de médula ósea, ocasionalmente asociada con infección, fiebre, íleo paralítico y trastornos hepáticos.

Procedimiento de emergencia:

Si el médico lo considera necesario, deben iniciarse medidas sintomáticas generales combinadas con transfusión de sangre, administración de factores de crecimiento y terapia con antibióticos de amplio espectro.

Se recomienda la monitoreo estricto y apropiado de la función hepática.

Antídoto:

No existe antídoto en caso de sobre dosis de Navelbine.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NAVELBINE CÁPSULAS BLANDAS 30 mg**

Navelbine es un antineoplásico citostático perteneciente a la familia de los alcaloides de la vinca, aunque a diferencia de otros alcaloides de la vinca, la porción catarantina de la vinorelbina se ha modificado estructuralmente. A nivel molecular, actúa sobre el equilibrio dinámico de la tubulina dentro del sistema microtubular de la célula.

Navelbine inhibe la polimerización de tubulina. Actúa preferentemente sobre los microtúbulos mitóticos y únicamente afecta a los microtúbulos axonales a altas concentraciones. Su potencial espiralización de la tubulina es menor que el de la vincristina.

Navelbine bloquea la mitosis en la fase G2+M y produce muerte celular en la interfase o en la siguiente mitosis.

La seguridad y eficacia de Navelbine no se han establecido en la población pediátrica. Los datos clínicos de dos estudios fase II no controlados (de un solo grupo) que utilizaron vinorelbina como una solución inyectable en 33 y 46 pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes incluidos rhabdomyosarcomas, sarcomas de tejido blando, sarcomas de Ewing, liposarcomas, sarcomas sinoviales, fibrosarcomas, tumores en el sistema nervioso central, osteosarcomas y neuroblastomas a dosis de 30 o 33,75 mg/m² en los días 1 y 8 cada 3 semanas o una vez a la semana durante 6 semanas cada 8 semanas, no demostraron eficacia clínicamente significativa. El perfil de toxicidad es similar al reportado para pacientes adultos (ver sección 4.2).

Eficacia clínica**En cáncer de pulmón no microcítico**

En un ensayo en fase II, aleatorizado, abierto y multicéntrico, Navelbine oral como agente único mostró una eficacia similar a Navelbine IV en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. Se observó una tasa de respuesta del 11,7% con Navelbine oral frente al 10,5% en la forma intravenosa. La mediana de supervivencia global fue de 9,4 meses frente a 7,9 meses, respectivamente.

En un estudio en fase II multicéntrico con 56 pacientes que recibieron vinorelbina en combinación con cisplatino en primera línea de tratamiento del CPNM irreseccable, localizado o metastásico, se obtuvo una tasa de respuesta del 30% en la población ITT. La mediana de supervivencia libre de progresión y la mediana de supervivencia global fueron de 5,5 meses y 8,9 meses, respectivamente.

En otro estudio en fase II multicéntrico en el que 52 pacientes recibieron la combinación de vinorelbina con carboplatino en primera línea de tratamiento del CPNM, se observó una respuesta global del 15% en la población ITT. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,0 meses y la mediana de supervivencia global de 9,3 meses.

En cáncer de mama

Se llevaron a cabo dos estudios no comparativos con un total de 184 pacientes con cáncer de mama avanzado para evaluar la eficacia antitumoral y la tolerabilidad de Navelbine oral como agente único.

La tasa de respuesta osciló entre el 29,7% y el 20,8% siendo la mediana de supervivencia global en ambos estudios de 23,9 y 19,3 meses respectivamente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de vinorelbina en sangre.

Absorción

Después de la administración oral, Navelbine se absorbe rápidamente con un T_{máx} que se alcanza de 1,5 a 3 horas y una concentración plasmática máxima (C_{máx}) de aproximadamente 130 ng/ml después de la administración de la dosis de 80 mg/m². Su biodisponibilidad absoluta es aproximadamente 40% y la exposición de vinorelbina no cambia por la ingestión simultánea de alimentos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NAVELBINE CÁPSULAS BLANDAS 30 mg**

La vinorelbina oral administrada a dosis de 60 y 80 mg/m² genera una exposición sanguínea similar a la exposición con dosis de 25 y 30 mg/m² de la forma intravenosa, respectivamente.

La variabilidad de la exposición entre personas es equivalente después de la administración IV y oral.

La exposición sanguínea aumentó proporcionalmente a la dosis, a dosis de hasta 100 mg/m².

Distribución:

La unión a proteínas plasmáticas es baja (13,5%), sin embargo, vinorelbina se une altamente a las células sanguíneas, especialmente a las plaquetas (78%).

El volumen de distribución en estado estacionario es grande, en promedio 21,2 l.kg⁻¹ (intervalo de 7,5 a 39,7 l.kg⁻¹), lo que indica una distribución tisular extensa.

Grandes cantidades de vinorelbina entran a los tejidos pulmonares, como lo demuestra el cociente medio entre el tejido y la concentración sérica de la biopsia pulmonar quirúrgica, el cual es superior a 300.

No se ha encontrado vinorelbina en el sistema nervioso central.

Biotransformación

Todos los metabolitos de vinorelbina son formados por la isoforma CYP3A4 del citocromo P450, a excepción de 4-O-deacetil-vinorelbina, que al parecer se forma por carboxilesterasas. 4-O-deacetil-vinorelbina es el único metabolito activo y el principal metabolito encontrado en la sangre.

No se han detectado conjugados sulfatos o glucurónidos.

Eliminación

La semivida de eliminación de vinorelbina es aproximadamente 40 horas. La depuración de la sangre es alta, similar al flujo sanguíneo hepático, y es de 0,72 l.h⁻¹/kg⁻¹ (intervalo: 0,32 a 1,26 l.h⁻¹.kg⁻¹).

La eliminación renal es baja (< 5% de la dosis administrada), y lo que se encuentra principalmente es la sustancia original. La excreción biliar es la principal vía de eliminación de los metabolitos y la vinorelbina original (es el principal compuesto encontrado).

Poblaciones especiales***Insuficiencia renal***

Los efectos de la insuficiencia renal sobre la eliminación de vinorelbina no se han estudiado. Debido a la baja eliminación renal de vinorelbina, no se considera indicado reducir la dosis en pacientes con bajo nivel de eliminación renal.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de vinorelbina oral no cambió después de la administración de una dosis de 60 mg/m²/semana a personas con trastorno hepático leve (bilirrubina < 1,5 x LSN, y AST y/o ALT 1,5 a 2,5 x LSN), y de una dosis de 50 mg/m²/semana a pacientes con trastorno hepático moderado (bilirrubina 1,5 a 3 x LSN, sin tener en cuenta el nivel de ALT o AST). Navelbine cápsulas blandas no se ha estudiado en pacientes con trastorno hepático severo y, por lo tanto, su uso no se recomienda en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4)

Adultos mayores:

Un estudio de la administración de vinorelbina oral en adultos mayores (> 70 años de edad) con NSCLC demostró que la edad no influye en la farmacocinética de vinorelbina.

Sin embargo, debido a que los adultos mayores son frágiles, se debe tener cuidado cuando se aumenten las dosis de Navelbine (ver sección 4.2).

Relación entre farmacocinética y farmacodinámica

Se ha establecido una estrecha correlación entre la exposición sanguínea y los leucocitos, y la disminución de leucocitos o neutrófilos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NAVELBINE CÁPSULAS BLANDAS 30 mg****5.3. Datos preclínicos de seguridad****Potencial mutagénico y carcinogénico**

La unión de NAVELBINE al huso acromático durante la mitosis puede producir una distribución incorrecta de cromosomas. En estudios en animales, NAVELBINE intravenoso produjo aneuploidía y poliploidía. Es posible que NAVELBINE también pueda tener efectos mutagénicos (inducción de aneuploidía) en los seres humanos.

Los estudios de carcinogenicidad en los que se administró NAVELBINE vía intravenosa una vez cada dos semanas para evitar los efectos tóxicos de la sustancia fueron negativos.

Estudios sobre reproducción

En estudios sobre reproducción en animales se demostró que NAVELBINE es embrioletal, fetoletal y teratogénico. La concentración sin efectos adversos observables en ratas fue 0,26 mg/kg cada 3 días.

Después de la administración peri o postnatal de una dosis de 1,0 mg/kg IV cada 3 días a ratas, se observó un aumento de peso tardío en las crías hasta la séptima semana de vida.

Seguridad farmacológica

No se encontraron efectos hemodinámicos en los perros que recibieron vinorelbina a la dosis máxima tolerada: sólo se observaron alteraciones menores no significativas de repolarización, al igual que con otros alcaloides de la vinca sometidos a prueba. No se observaron efectos en el sistema cardiovascular en los primates que recibieron dosis repetidas de Navelbine durante 39 semanas.

Sobredosis en animales

Los síntomas de sobredosis en animales sometidos a prueba consistieron en pérdida de pelo, comportamiento anormal (postración, somnolencia) lesiones pulmonares, pérdida de peso y diferentes grados de aplasia medular.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1. Lista de excipientes**

Etanol anhidro
Agua purificada
Glicerol
Macrogol 400

NAVELBINE capsulas blandas 20 mg

Cubierta de la cápsula: gelatina, glicerol 85%, sorbitol/sorbitano (Anidrisorb 85/70), óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171), triglicéridos de cadena media, PHOSAL 53 MCT (fosfatidilcolina, glicéridos, etanol).

Tinta de impresión comestible: E120, hipromelosa, propilenglicol.

NAVELBINE capsulas blandas 30 mg

Cubierta de la cápsula: gelatina, glicerol 85%, sorbitol/sorbitano (Anidrisorb 85/70), óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E171), triglicéridos de cadena media, PHOSAL 53 MCT (fosfatidilcolina, glicéridos, etanol).

Tinta de impresión comestible: E120, hipromelosa, propilenglicol.

6.2. Incompatibilidades:

No aplica.

6.3. Vida útil

Tres años

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NAVELBINE CÁPSULAS BLANDAS 30 mg****6.4. Precauciones especiales de almacenamiento**

Almacenar a temperaturas entre +2°C y +8°C (en un refrigerador)

Almacenar en el envase original cerrado adecuadamente.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Una cápsula en blíster (~~PVC/PVDC/Aluminio~~ **PVC-PVDC/Al-PET-papel**)

6.6. Precauciones especiales de eliminación y manipulación

NAVELBINE cápsulas blandas debe ingerirse con agua y la cápsula no debe masticarse o chuparse. Se recomienda tomar la cápsula al final de una comida.

NAVELBINE cápsulas blandas debe administrarse vía oral de forma estricta.

Por razones de seguridad, todas las cápsulas no utilizadas o dañadas deben devolverse al prescriptor o farmacéutico para que se destruyan de acuerdo con el procedimiento vigente para sustancias citotóxicas.

Detalles sobre el uso y la manipulación de Navelbine cápsulas blandas:

Para abrir de forma segura el envase:

- Cortar el blíster con Tijeras a lo largo de la línea negra punteada.
- Quitar suavemente la lámina de plástico blanca que cubre el blíster.
- Empujar el plástico transparente para expulsar la cápsula a través del papel de aluminio.

Para consultar las precauciones de uso, ver la sección 4.4.

VERSION: JUL 2016

Titular de la autorización de comercialización

PIERRE FABRE MEDICAMENT
45, PLACE ABEL GANCE
92100 BOULOGNE

Fabricante

CATALENT GERMANY EBERBACH GmbH
GAMMELSBACHER STRASSE 2
69412 EBERBACH GERMANY

INFORMACIÓN PARA ECUADOR:**Importado y Distribuido por:**

Biotoscana Ecuador S.A. Quito, Ecuador
Ecuador Reg.San. No.:

INFORMACIÓN PARA CHILE:

Importado por:
Biotoscana Farma Ltda, Santiago, Chile.
Chile Registro I.S.P N° F-