



NAVELBINE®

(tartarato de vinorelbina)

Cápsula gelatinosa mole de 20mg e 30 mg

Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A

Bula do Profissional da Saúde



I-IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NAVELBINE®

tartarato de vinorelbina

APRESENTAÇÕES

NAVELBINE cápsula gelatinosa mole de 20 mg ou 30 mg em embalagens que contém 1 blister com 1 cápsula gelatinosa mole.

USO ADULTO - VIA ORAL

COMPOSIÇÃO

NAVELBINE 20 mg

tartarato de vinorelbina27,70 mg

(equivalente a 20 mg de vinorelbina)

excipientes. qsp 1 cápsula gelatinosa mole

Cada dose de cápsula mole de 20 mg contém:

Sorbitol (E420)... 5,36 mg

álcool etílico..... 5 mg

NAVELBINE 30 mg

tartarato de vinorelbina41,55 mg

(equivalente a 30 mg de vinorelbina)

excipientes. qsp 1 cápsula gelatinosa mole

Cada dose de cápsula mole de 30 mg contém:

Sorbitol (E420)... 8,11 mg

álcool etílico.....7,5 mg

Excipientes: álcool etílico, água purificada, glicerol, macrogol 400

Revestimento da cápsula: gelatina, glicerol 85%, ANIDRISORB 85/70 (contém sorbitol (E420), 1,4-sorbitana anidra, manitol (E421), polióis superiores), óxido de ferro amarelo (E172) (apresentação 20 mg)/óxido de ferro vermelho (E172) (apresentação 30 mg), dióxido de titânio (E171), triglicerídeos de cadeia média, PHOSAL 53 MCT (contém fosfatidilcolina, glicerídeos).

Tinta de impressão comestível: vermelho carmina E120, hidróxido de sódio, cloreto de alumínio hexaidratado, hipromelose, propilenoglicol (E1520).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NAVELBINE cápsula gelatinosa mole está indicado como agente único ou em quimioterapia combinada em:

- Câncer de pulmão de não pequenas células;
- Câncer de mama metastático.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

No câncer de pulmão de não pequenas células



Num ensaio randomizado, multicêntrico e aberto de fase II, NAVELBINE oral como agente único mostrou uma eficácia semelhante versus NAVELBINE IV como tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células. A taxa de resposta observada foi de 11,7% com NAVELBINE oral versus 10,5% da forma intravenosa. A sobrevida mediana foi de 9,4 meses versus 7,9 meses, respectivamente¹.

Num ensaio multicêntrico de fase II com 56 pacientes que receberam vinorelbina em combinação com a cisplatina como tratamento de primeira linha de CPNPC não-ressecável, local ou avançado, a taxa de resposta foi de 30% nos pacientes avaliáveis. A sobrevida mediana sem progressão e a sobrevida mediana foram de 5,5 meses e 8,9 meses, respectivamente².

Num outro estudo multicêntrico de fase II com 52 pacientes que receberam a combinação de vinorelbina e carboplatina como

tratamento de primeira linha de CPNPC, a taxa de resposta foi de 15% dos pacientes avaliáveis. A sobrevida mediana sem progressão foi de 5,0 meses e a sobrevida mediana foi de 9,3 meses³.

No câncer de mama metastático

Procedeu-se à realização de dois estudos clínicos não comparativos num total de 184 pacientes com câncer da mama avançado para avaliar a eficácia antitumoral e a tolerância de NAVELBINE oral usado como agente único.

A taxa de resposta oscilou entre 29,7% e 20,8% e a sobrevida mediana foi de 23,9 e 19,3 meses, respectivamente⁴.

Procedeu-se à inscrição de um total de 198 pacientes distribuídos numa fase II (sem ocultação e não comparativa, combinação de vinorelbina e epirrubicina) e na fase II de estudos de três fases I-II (combinação com docetaxel, paclitaxel e capecitabina, respectivamente). A taxa de resposta nas populações randomizadas foi cerca de 55% para epirrubicina, docetaxel e capecitabina e de 38% para o paclitaxel⁵ e no estudo de fase II de três estudos de fases I II (associação com docetaxel⁶, paclitaxel⁷).

Referências Bibliográficas

- 1 - [Referência bibliográfica ao Estudo PM259 97CA205 – *Annals of Oncology*, 12: 1375-1381; 2001]
- 2 - [Referência bibliográfica ao Estudo PM259 CA202J1 – *Annals of Oncology*, 14 : 1634-1639; 2003]
- 3 - [Referência bibliográfica ao Estudo PM259 CA201J1 – *Annals of Oncology*, 15 : 921-927; 2004]
- 4 - [Referência bibliográfica aos Estudos PM259 96CA201 e 97CA206 – *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, No 1 (January 1), 2003: pp 35-40]
- 5 - [Referência bibliográfica ao Estudo PM259 CA205B0 - *British Journal of Cancer* (2005) 92, 1989 – 1996]
- 6 - [Referência bibliográfica ao Estudo PM259 CA101B0 - (Phase I) *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, Volume 60, Number 3 /August 2007. (Phase II) *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, Published on August 27th, 2008]
- 7 - [Referência bibliográfica ao Estudo PM259 CA102B0 - (Phase I) *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, Volume 59, Number 6 / June 2007]. (No publication for the phase II concerning the efficacy) e capecitabina [Referência bibliográfica ao Estudo PM259 CA103B0 - *Abstract presented at ECCO 2007*]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Classe farmacoterapêutica: antineoplásico citotóxico pertencente à família dos alcaloides da vinca. Código ATC: L01CA04 (Lantineoplásico e imunomodulador).

NAVELBINE é um agente antineoplásico citotóxico pertencente à família dos alcaloides da vinca, mas diferentemente de outros alcaloides da vinca, a unidade catarantina da vinorelbina foi modificada estruturalmente. Em nível molecular, a vinorelbina atua no equilíbrio dinâmico da tubulina no conjunto de microtúbulos da célula. Inibe a polimerização da tubulina e liga-se preferencialmente aos microtúbulos mitóticos e afeta apenas os microtúbulos axonais em alta concentração. A atividade de enrolamento da tubulina é mais baixa do que a da vincristina.

A vinorelbina bloqueia a mitose na fase G2+M e causa morte celular na interfase ou na mitose seguinte.



A eficácia e segurança de NAVELBINE não foram estabelecidas na população pediátrica. Dados clínicos de 2 estudos de fase II (braço único) com vinorelbina solução para infusão em 33 e 46 pacientes pediátricos com tumores sólidos recorrentes incluindo: rhabdomyosarcoma, sarcomas de partes moles, sarcomas de Ewings, lipossarcomas, sarcomas sinoviais, fibrossarcomas, câncer do sistema nervoso central, osteossarcomas e neuroblastomas nas doses de 30 ou 33,75 mg/m² nos dias 1 e 8 a cada 3 semanas ou uma vez por semana por 6 semanas a cada 8 semanas não mostrou eficácia clínica significativa. O perfil de toxicidade foi similar ao reportado em pacientes adultos (vide “POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos da vinorelbina foram avaliados no sangue.

Absorção

Após a administração oral, NAVELBINE é absorvido rapidamente e o T_{máx} é atingido em 1,5 a 3 horas, com uma concentração plasmática máxima (C_{máx}) de cerca de 130 ng/mL após a administração de dose de 80 mg/m².

A biodisponibilidade absoluta é de cerca de 40% e a ingestão simultânea de alimentos não tem qualquer efeito na exposição à vinorelbina.

A vinorelbina oral, administrada em doses de 60 e 80 mg/m², resulta em uma exposição sanguínea comparável à observada com doses de 25 e 30 mg/m² da forma intravenosa, respectivamente.

A variabilidade interindividual da exposição é equivalente após a administração IV e oral.

A exposição sanguínea aumenta de forma proporcional à dose até 100 mg/m².

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é baixa (13,5%), embora a vinorelbina se ligue altamente às células sanguíneas, especialmente às plaquetas (78%).

O volume de distribuição da vinorelbina no estado de equilíbrio é alto, média de 21,2 L/kg (intervalo de 7,5-39,7 L.kg⁻¹) indicando uma extensa distribuição tecidual.

Quantidades extensas de vinorelbina entram nos tecidos pulmonares como mostrado pela relação média de concentração no tecido/plasma encontrada a partir de biópsia pulmonar cirúrgica, que é superior a 300.

A vinorelbina não foi encontrada no sistema nervoso central.

Biotransformação

Todos os metabólitos da vinorelbina são formados pelo citocromo P450 isoforma CYP3A4, exceto para o 4-O-deacetil-vinorelbina que parece ser formado pelas carboxiesterases. O 4-O-deacetil-vinorelbina é o único metabólito ativo e o principal metabólito encontrado no sangue.

Não foram detectados conjugados de sulfato ou glucuronido.

Eliminação

A meia-vida de eliminação da vinorelbina é de aproximadamente 40 horas.

O clearance sanguíneo é alto similar ao fluxo sanguíneo hepático, e é 0,72 L.h⁻¹/kg⁻¹ (faixa de 0,32 a 1,26 L. h⁻¹/kg⁻¹).

A eliminação renal é baixa (< 5% da dose administrada) e é encontrada principalmente na forma inalterada. A excreção biliar é a principal via de eliminação dos metabólitos ou vinorelbina inalterada (principal composto encontrado).

Populações especiais

Insuficiência renal

Os efeitos da disfunção renal na eliminação de vinorelbina não foram estudados. Devido à baixa eliminação de vinorelbina pelo rim, uma redução de dose não é indicada em pacientes com baixos níveis de eliminação renal.

Insuficiência hepática

A farmacocinética da vinorelbina oral não foi alterada na disfunção hepática leve após a administração da dose de 60 mg/m²/semana (bilirrubina < 1,5 x ULN, e TGO e/ou TGP 1,5 a 2,5 x ULN), e da dose de 50 mg/m²/semana na disfunção hepática moderada (bilirrubina 1,5 a 3 x ULN, independente dos níveis de TGP ou TGO). NAVELBINE



cápsula gelatinosa mole não foi estudado em pacientes com disfunção hepática grave e não é recomendado nestes pacientes (vide “POSOLOGIA E MODO DE USAR” e “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Pacientes idosos

Um estudo com vinorelbina oral em pacientes idosos (> 70 anos) com câncer de pulmão não de pequenas células mostrou que a idade não tem influência na farmacocinética da vinorelbina.

Mas, como os idosos são sensíveis, precauções são requeridas quando as doses de NAVELBINE são aumentadas (vide “POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Relação entre farmacocinética e farmacodinâmica

Foi demonstrada forte relação entre a exposição sanguínea da vinorelbina e redução dos leucócitos ou neutrófilos.

Dados de Segurança pré-clínicos

Potencial mutagênico e carcinogênico

A ligação de NAVELBINE aos microtúbulos durante a mitose pode resultar em distribuição cromossômica incorreta. Em estudos em animais NAVELBINE IV causou aneuploidia e poliploidia. É possível que NAVELBINE possa causar efeitos mutagênicos (indução de aneuploidia) em seres humanos.

Estudos de carcinogenicidade com administração de NAVELBINE IV a cada 2 semanas para evitar efeitos tóxicos foram negativos.

Estudos de reprodução

NAVELBINE se mostrou letal para o embrião e feto e teratogênico em estudos de reprodução em animais. O nível para não ocorrer reação adversa em ratos foi 0,26 mg/kg a cada 3 dias.

Após a administração peri ou pós-natal na dose de 1,0 mg/kg IV a cada 3 dias em ratos, foi observado retardo no ganho de peso da prole até a sétima semana de vida.

Segurança farmacológica

Não foram observados efeitos hemodinâmicos em cães que receberam vinorelbina até a dose máxima tolerada: somente discretos distúrbios de repolarização, como ocorre com outros alcaloides da vinca testados. Não foram observados efeitos cardiovasculares em primatas que receberam repetidas doses de NAVELBINE por 39 semanas.

Superdose em animais

Os sintomas de superdose em animais testados foram perda de pelos, comportamento anormal (prostração, sonolência), lesões pulmonares, perda de peso e vários graus de aplasia de medula.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida à vinorelbina ou outros alcaloides da vinca ou a qualquer outro componente da formulação;
- Afecção gastrointestinal que afete significativamente a absorção;
- Histórico de ressecção cirúrgica extensa do estômago ou intestino delgado;
- Contagem de neutrófilos < 1.500/mm³ ou infecção atual ou grave (nas 2 últimas semanas);
- Contagem de plaquetas < 100.000/mm³;
- Gravidez;
- Pacientes necessitando de oxigenoterapia de longo prazo;
- Amamentação (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”);
- Em associação com a vacina da febre amarela (vide “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Gravidez

NAVELBINE foi classificado como uma medicação de categoria D devido à risco para a gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências especiais



NAVELBINE cápsula gelatinosa mole deve ser receitado por um médico qualificado que tenha experiência na utilização de quimioterapia (com instalações adequadas para a monitorização dos medicamentos citotóxicos).

O conteúdo líquido é irritante, se o paciente mastigar ou chupar acidentalmente a cápsula, deve lavar a boca com água ou de preferência com soro fisiológico.

Se a cápsula estiver cortada ou danificada, o contato de seu conteúdo, que tem propriedades irritantes, pode ser nocivo se houver contato com a pele, membranas mucosas ou olhos.

As cápsulas danificadas não devem ser engolidas e devem ser devolvidas ao farmacêutico ou ao médico para que possam ser descartadas adequadamente.

Na eventualidade de contato, lavar imediatamente com água ou de preferência, com soro fisiológico.

No caso de ocorrência de vômitos no espaço de algumas horas após a administração do medicamento, nunca repetir a administração dessa dose. Um tratamento sintomático, tal como antagonistas 5HT₃ (por exemplo: ondasetrona ou granisetrona) podem reduzir a ocorrência de vômitos (vide “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

NAVELBINE cápsula gelatinosa mole é associado a maior incidência de náuseas ou vômitos do que a forma IV. Tratamento antiemético profilático é recomendado.

NAVELBINE cápsula gelatinosa mole contém sorbitol, pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a frutose não devem recebê-lo.

O tratamento deve ser realizado sob monitoramento hematológico rigoroso (hemoglobina, leucócitos, neutrófilos e plaquetas devem ser verificados no dia de cada administração).

Este medicamento pode conter pequenas quantidades de etanol (álcool), menores que 100 mg/dose.

A dose administrada deve ser determinada em função do perfil hematológico:

- Se a contagem de neutrófilos for inferior a 1.500/mm³ e/ou a contagem de plaquetas for inferior a 100.000/mm³, o tratamento deve ser adiado até estes parâmetros serem normalizados e os pacientes devem ser monitorizados (vide “POSOLOGIA E MODO DE USAR”);
- Para o aumento de dose de 60 para 80 mg/m² por semana depois de ter sido administrada a terceira dose;
- No caso das administrações na dose de 80 mg/m², se a contagem de neutrófilos for inferior a 500/mm³ ou se situar entre 500 e 1.000/mm³ em mais de uma ocasião, além do adiamento da administração, a dose deve também ser reduzida para 60 mg/m² por semana. A dose pode ser aumentada novamente de 60 para 80 mg/m² por semana (vide “POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Em estudos clínicos nos quais os tratamentos foram iniciados com a dose de 80 mg/m², um número reduzido de pacientes desenvolveu complicações sob a forma de neutropenia grave. Isto incluiu pacientes com performance status ruim.

É, por conseguinte, aconselhável iniciar o tratamento com uma dose de 60 mg/m² e aumentá-la para 80 mg/m² se a dose inicial tiver sido bem tolerada, como descrito em “POSOLOGIA E MODO DE USAR”.

Na eventualidade de quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de infecção, deve-se proceder à realização de exames imediatamente.

A utilização deste medicamento com vacinas vivas atenuadas não é recomendado (vide “CONTRAINDICAÇÕES” para a vacina de febre amarela).

Cuidado é recomendado quando NAVELBINE é utilizado ao mesmo tempo que potentes inibidores ou indutores do citocromo CYP3A4. Consequentemente, a utilização deste medicamento concomitantemente com fenitoína, fosfenitoína, itraconazol, cetoconazol ou posaconazol não é recomendada (vide “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Este medicamento contém 5,36 mg de sorbitol em cada cápsula de 20 mg e 8,11 mg de sorbitol em cada cápsula de 30 mg.

O efeito aditivo da administração concomitante de produto contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão dietética de sorbitol (ou frutose) deve ser levado em consideração.

O conteúdo de sorbitol em medicamentos para uso oral pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos para uso oral administrados concomitantemente.



Este medicamento contém 5 mg de álcool (álcool etílico) em cada cápsula de 20 mg e 7,5 mg de álcool (álcool etílico) em cada cápsula de 30 mg.

Precauções especiais de utilização

Precauções especiais são recomendadas em pacientes com:

- Histórico de doença cardíaca isquêmica (vide “REAÇÕES ADVERSAS”);
- Performance status ruim.

NAVELBINE cápsula gelatinosa mole não pode ser utilizado concomitantemente com radioterapia que inclua o fígado.

NAVELBINE cápsula gelatinosa mole foi estudado em pacientes com disfunção hepática nas seguintes doses:

- 60 mg/m²/semana em pacientes com disfunção hepática leve (bilirrubinas 1,5 x ULN, TGP e/ou TGO 1,5 a 2,5 x ULN).
- 50 mg/m²/semana em pacientes com disfunção hepática moderada (bilirrubinas 1,5 a 3 x ULN, independente dos níveis de TGP ou TGO).

A farmacocinética e segurança de NAVELBINE não foram modificadas nas doses testadas nestes pacientes.

NAVELBINE cápsula gelatinosa mole não foi estudado em pacientes com disfunção hepática grave e seu uso não é recomendado nestes pacientes (vide “POSOLOGIA E MODO DE USAR” e “Propriedades farmacocinéticas”).

Como a excreção renal é baixa, não há justificativa farmacocinética para reduzir a dose de NAVELBINE em pacientes com insuficiência renal (vide “POSOLOGIA E MODO DE USAR” e “Propriedades farmacocinéticas”).

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Gravidez

NAVELBINE foi classificado como uma medicação de categoria D devido a riscos para a gravidez. Logo, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

Não existem dados sobre a utilização da vinorelbina durante a gestação em humanos. Em estudos em animais, a vinorelbina foi embriotóxica e teratogênica (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Baseado nos estudos em animais e na ação farmacológica do medicamento, existe risco potencial para anormalidades embriogênicas e fetais.

NAVELBINE não deve ser utilizado durante a gestação, a menos que o benefício individual exceda o risco potencial.

Se uma paciente engravidar durante o tratamento, ela deve ser informada sobre os riscos para o feto e deve ser monitorada cuidadosamente. A possibilidade de aconselhamento genético também deve ser considerada.

Mulheres em idade fértil

Mulheres em idade fértil devem utilizar método contraceptivo eficaz durante todo o tratamento e por 3 meses após o término do tratamento.

Lactação

Não se sabe se NAVELBINE é excretado no leite materno humano.

A excreção de NAVELBINE no leite não foi estudada em animais.

Não é possível excluir risco durante a amamentação. A amamentação deve ser interrompida antes de iniciar o tratamento com NAVELBINE (vide “CONTRAINDICAÇÕES”).

Fertilidade

Homens tratados com NAVELBINE devem ser orientados a não conceber uma criança durante o tratamento e por pelo menos 3 meses após o término do tratamento.

Antes do tratamento é recomendado que o esperma seja estocado devido ao risco irreversível de infertilidade com o tratamento com vinorelbina.

Efeitos na habilidade de dirigir e usar máquinas



Estudos relacionados à habilidade de dirigir e operar máquinas não foram conduzidos com vinorelbina, mas baseado no seu perfil farmacodinâmico, a vinorelbina não afeta estas atividades. Entretanto, cuidado é requerido em pacientes tratados com vinorelbina devido aos eventos adversos deste medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INTERAÇÕES COMUNS A TODOS OS CITOTÓXICOS

Uso concomitante contraindicado (vide “CONTRAINDICAÇÕES”)

+ Vacina da febre amarela: risco de doença vacinal sistêmica fatal.

Uso concomitante não recomendado (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)

+ Vacinas vivas atenuadas (vide Uso concomitante contraindicado para vacina da febre amarela): risco aumentado de doença vacinal sistêmica fatal generalizada. Este risco é maior em paciente cujo sistema imunológico já se encontra deprimido pela doença subjacente. Sempre que disponível, é aconselhável utilizar uma vacina inativada (poliomielite).

+ Fenitoína (e, por extrapolação fosfofenitoína): risco de convulsão devido à redução da absorção gastrointestinal da fenitoína isoladamente devido à citotoxicidade ou perda de eficácia do agente citotóxico devido ao aumento do metabolismo hepático pela fenitoína ou fosfofenitoína.

Precauções necessárias para uso Concomitante:

+ Antagonistas da Vitamina K: risco aumentado de trombose e hemorragia na doença tumoral. Adicionalmente, possível interação entre os antagonistas da vitamina K e quimioterapia. Monitoramento mais frequente do INR.

+ Macrolídeos (claritromicina, eritromicina, telitromicina): risco aumentado de toxicidade do agente antimicrobiano, pela redução do metabolismo hepático pela claritromicina, eritromicina e telitromicina. Deve ser realizado monitoramento clínico e laboratorial cuidadoso. Se possível utilizar outro antibiótico.

+ Cobicistate: aumento da neurotoxicidade do antimicrobiano devido a uma redução no seu metabolismo hepático pelo cobicistate.

Deve ser realizado monitoramento clínico e possível ajuste da dose do agente antimicrobiano.

Uso concomitante a ser considerado:

+ Imunossupressores (ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus): imunossupressão excessiva com risco de síndrome linfoproliferativa.

INTERAÇÕES ESPECÍFICAS DOS ALCALOIDES DA VINCA

Uso concomitante não recomendado (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)

+ Itraconazol, posaconazol, cetoconazol: neurotoxicidade aumentada do agente antimicrobiano devido a uma redução do metabolismo hepático pelo itraconazol, cetoconazol ou posaconazol.

Uso concomitante exigindo precauções

+ Inibidores de proteases: neurotoxicidade aumentada dos antimicrobianos devido à redução no metabolismo hepático pelos inibidores de proteases. Cuidadoso monitoramento clínico e possível ajuste da dose do agente antimicrobiano.

Uso concomitante a ser considerado

+ Mitomicina C: risco de toxicidade pulmonar aumentada da mitomicina e dos alcaloides da vinca (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

+ Alcaloides da vinca: como os alcaloides da vinca são conhecidos por serem substratos para a glicoproteína P e na ausência de estudos específicos, precaução é requerida quando NAVELBINE é utilizado com potentes moduladores do transporte de membrana.

INTERAÇÕES ESPECÍFICAS COM VINOURELBINA

A combinação de NAVELBINE com outros medicamentos que são conhecidos por apresentarem toxicidade para a medula óssea é passível de piorar a reação adversa de mielossupressão.



Não há interações farmacocinéticas mútuas quando NAVELBINE é utilizado em combinação com cisplatina durante vários ciclos de tratamento. Entretanto, a incidência de granulocitopenia foi maior na combinação de NAVELBINE com cisplatina do que quando NAVELBINE foi utilizado isoladamente.

Interações farmacocinéticas clinicamente significantes não têm sido observadas quando NAVELBINE foi combinado a outros agentes anticâncer (paclitaxel, docetaxel, capecitabina, e ciclofosfamida oral).

Como a CYP3A4 é envolvida no metabolismo de vinorelbina, combinações com potentes inibidores desta isoenzima podem aumentar a concentração sérica de vinorelbina e a combinação com potentes indutores desta isoenzima pode reduzir a concentração sérica de vinorelbina.

Antieméticos, tais como os antagonistas de 5HT₃ (por exemplo: ondansetrona, granisetrona) não resultam em mudanças na farmacocinética de NAVELBINE cápsula gelatinosa mole (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Em um estudo clínico fase I que avaliou a combinação de vinorelbina IV com lapatinibe foi sugerido aumento na incidência de neutropenia grau 3/4. Neste estudo foi recomendado que a dose de vinorelbina IV fosse 22,5 mg/m² nos dias 1 e 8 a cada 3 semanas em combinação com 1.000 mg de lapatinibe administrado diariamente. Este tipo de combinação deve ser administrado com cuidado.

Interações com alimentos: ingestão simultânea de alimentos não modificou a exposição da vinorelbina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NAVELBINE cápsula gelatinosa mole deve ser armazenado na geladeira (entre 2 e 8°C). Não congelar.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

NAVELBINE 20 mg cápsula gelatinosa mole é uma cápsula castanha clara com N20 gravado em vermelho que contém uma solução amarela ou amarela alaranjada leve e viscosa sem partículas visíveis.

NAVELBINE 30 mg cápsula gelatinosa mole é uma cápsula rosa com N30 gravado em vermelho que contém uma solução amarela ou amarela alaranjada leve e viscosa sem partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Monoterapia:

O regime de administração recomendado é o seguinte:

Três primeiras administrações:

Dose de 60 mg/m² da área de superfície corporal, administrada uma vez por semana

Administrações subsequentes:

Após a terceira administração, recomenda-se que a dose de NAVELBINE cápsula gelatinosa mole, seja aumentada para 80 mg/m² uma vez por semana exceto nos pacientes cuja contagem de neutrófilos for inferior a 500/mm³ em um episódio ou em mais do que um episódio, para um valor entre 500 e 1.000/mm³ durante as três primeiras administrações na dose de 60 mg/m².



| Contagem de neutrófilos durante as 3 primeiras administrações de 60 mg/m ² /semana | Neutrófilos > 1.000 | Neutrófilos ≥ 500 e < 1.000 (1 episódio) | Neutrófilos ≥ 500 e < 1.000 (2 episódios) | Neutrófilos < 500 |
|---|---------------------|--|---|-------------------|
| Dose recomendada a partir da 4 ^o administração | 80 | 80 | 60 | 60 |

Modificação de dose:

Para qualquer administração planejada na dose de 80 mg/m², se a contagem de neutrófilos for inferior a 500/mm³ ou se situar entre 500 e 1.000/mm³ em mais de um episódio, a administração deve ser adiada até este parâmetro voltar ao normal e a dose deve ser reduzida de 80 para 60 mg/m² por semana para as três administrações subsequentes.

| Contagem de neutrófilos a partir da 4 ^a administração de 80 mg/m ² /semana | Neutrófilos > 1.000 | Neutrófilos ≥ 500 e < 1.000 (1 episódio) | Neutrófilos ≥ 500 e < 1.000 (2 episódios) | Neutrófilos < 500 |
|--|---------------------|--|---|-------------------|
| Dose recomendada na administração seguinte | | 80 | 60 | |

A dose pode ser aumentada novamente de 60 para 80 mg/m² por semana se a contagem de neutrófilos não for inferior a 500/mm³ ou se não estiver entre 500 e 1.000/mm³ em mais de uma ocasião nas três últimas administrações de 60 mg/m², de acordo com a regra descrita acima para as três primeiras administrações.

Em quimioterapia combinada a dose e o regime de tratamento devem ser ajustados de acordo com o protocolo de tratamento.

Resultados de estudos clínicos mostram que uma dose oral de 80 mg/m² é equivalente a uma dose IV de 30 mg/m² e que uma dose oral de 60 mg/m² é equivalente a uma dose IV dose de 25 mg/m².

Esses resultados baseiam-se em protocolos de combinação alternando entre as formas IV e oral que melhora o conforto do paciente.

Para protocolos de combinação a dose e o regime de tratamento devem ser ajustados conforme o protocolo do tratamento.

Para pacientes com área de superfície corpórea > 2 m², a dose total não deve exceder 120 mg/semana (na dose de 60 mg/m²) ou 160 mg por semana (na dose de 80 mg/m²).

ADMINISTRAÇÃO

NAVELBINE cápsula gelatinosa mole deve ser administrado estritamente por via oral. NAVELBINE cápsula gelatinosa mole deve ser deglutido com água, não mastigar ou chupar as cápsulas. É recomendado que a cápsula seja deglutida ao final de uma refeição.

Administração em idosos:

A experiência clínica não evidenciou nenhuma diferença significativa nos pacientes idosos em termos de taxa de resposta, embora não seja possível excluir maior sensibilidade em alguns destes pacientes. A farmacocinética da vinorelbina não muda com a idade.



Administração em crianças:

A segurança e eficácia da vinorelbina não foram estudadas em crianças e, portanto, a administração de NAVELBINE não é recomendada (vide “Propriedades farmacodinâmicas”).

Administração em pacientes com insuficiência renal:

Devido à baixa excreção renal, não existe justificativa farmacocinética para a redução de dose de NAVELBINE em pacientes com insuficiência renal (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “Propriedades farmacocinéticas”).

Administração em pacientes com insuficiência hepática:

NAVELBINE pode ser administrado na dose padrão de 60 mg/m² semanal em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubinas < 1,5 x ULN e TGO e/ou TGP 1,5 a 2,5 x ULN).

Em pacientes com insuficiência hepática moderada (bilirrubinas 1,5 a 3 x ULN independente dos níveis de TGP e TGO), NAVELBINE pode ser administrado na dose de 50 mg/m²/semana. A administração de NAVELBINE em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendada, pois os dados farmacocinéticos de eficácia e segurança de NAVELBINE nesta população são insuficientes (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “Propriedades farmacocinéticas”).

Instruções de utilização e manuseio de NAVELBINE oral:

Detalhes de utilização e manuseio de NAVELBINE cápsula gelatinosa mole:

Para abrir a embalagem:

- corte o blister com uma tesoura ao longo da linha preta;
- lentamente, puxe para trás a película branca que cobre o blister;
- pressione o plástico transparente para empurrar a cápsula através da folha de alumínio.

Para precauções de uso, vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.

Por motivos de segurança, qualquer cápsula não utilizada ou danificada deve ser devolvida ao médico ou farmacêutico que seja destruída adequadamente

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A incidência de reações adversas foi determinada em estudos clínicos com 316 pacientes (132 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células e 184 pacientes com câncer de mama) que receberam o protocolo recomendado para NAVELBINE cápsula gelatinosa mole (primeiras três administrações com 60 mg/m²/semana seguido por administrações de 80 mg/m²/semana).

As reações adversas estão listadas abaixo pelo sistema de classificação por órgãos e incidência. As reações adversas adicionais resultantes da experiência pós-comercialização e ensaios clínicos foram adicionadas como incidência desconhecida consistente com a classificação MedRA.

As reações foram definidas usando os graus de gravidade do NCI CTC em:

| | |
|--------------|--------------------------------------|
| Muito comum | ≥ 1/10 |
| Comum | ≥ 1/100 a < 1/10 |
| Incomum | ≥ 1/1.000 a < 1/100 |
| Rara | ≥ 1/10.000 a < 1/1.000 |
| Muito rara | < 1/10.000 |
| Desconhecida | Casos reportados pós comercialização |

Os efeitos adversos são descritos de acordo com a classificação da OMS (grau 1 = G1, grau 2 = G2, grau 3 = G3, grau 4 = G4, grau 1-4 = G1-4, grau 1-2 = G1-2, grau 3 -4 = G3-4)

| Classificação Sistema Órgão | Frequência | Reações adversas |
|--|---|--|
| Infecções e infestações | Muito comum | Infecção bacteriana, viral ou fúngica, sem neutropenia afetando diferentes sistemas (respiratório, gastrointestinal, urinário) G1-4: 12,7% G3-4: 4,4% |
| | Comum | Infecção bacteriana, viral ou fúngica como resultado da depressão da medula óssea ou distúrbios imunológicos (infecções associadas com neutropenia) usualmente reversível com o tratamento apropriado Infecções associadas com neutropenia G3-4: 3,5% |
| | Desconhecida | Sepse por neutropenia. Septicemia complicada, ocasionalmente fatal. Sepses graves às vezes com falência de outros órgãos. Septicemia |
| Distúrbios sanguíneos e linfáticos | Muito comum | Depressão da medula óssea, particularmente causando neutropenia (G1-4: 71,5%; G3: 21,8%; G4: 25,9%; reversível e representando a toxicidade limitante da dose |
| | | Leucopenia G1-4: 70,6%; G3: 24,7%; G4: 6% |
| | | Anemia G1-4: 67,4%; G3-4: 3,8% |
| | | Trombocitopenia G1-2: 10,8% |
| Comum | Neutropenia G4 associada a febre acima de 38° C, incluindo 2,8% de neutropenia febril | |
| Desconhecida | Trombocitopenia G3-4 Pancitopenia | |
| Distúrbios endócrinos | Desconhecida | Secreção inadequada de hormônio antidiurético (SIADH) |
| Distúrbios metabólicos e nutricionais | Muito comum | Anorexia G1-2: 34,5%; G3-4: 4,1% |
| | Desconhecida | Hiponatremia grave |
| Distúrbios psiquiátricos | Comum | Insônia G1-2: 2,8% |
| Distúrbios gastrointestinais | Muito comum | Náusea G1-4: 74,7%; G3-4: 7,3% |
| | | Dor abdominal, G1-4: 14,2% |
| | | Vômitos G1-4: 54,7%; G3-4 6,3%, a ocorrência de náuseas e vômitos pode ser reduzida com a administração de tratamento adjuvante (setronas orais) |
| | | Diarreia G1-4: 49,7%; G3-4: 5,7% |
| | | Estomatites G1-4: 10,4%; G3-4: 0,9% |
| | | Constipação G1-4: 19%; G3-4: 0,9%. Pode ser apropriado prescrever laxantes a pacientes com histórico de constipação e/ou em uso concomitante de morfina e derivados |
| | | Distúrbios gástricos G1-4: 11,7% |
| | | Esofagite G1-3: 3,8%; G3: 0,3%. Disfagia G1-2: 2,3% |

**Íleo paralítico G3-4: 0,9% (excepcionalmente fatal)
Tratamento pode ser reiniciado quando a motilidade intestinal retornar ao normal**

Sangramento gastrointestinal

Distúrbios neurossensoriais (G1-2: 11,1%), geralmente restrito a perda de reflexos dos tendões e raramente grave

Distúrbios neuromotores G1-4: 9,2%, G3-4: 1,3%

Cefaleia G1-4: 4,1%; G3-4: 0,6%

Tontura G1-4: 6%, G3-4: 0,6%

Disgeusia G1-2: 3,8%

Ataxia G3: 0,3%

Deficiência visual G1-2: 1,3%

Alopecia G1-2 (29,4%), geralmente de grau leve

Reações de pele G1-2: 5,7%

Artralgia, particularmente dor na mandíbula

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

Fadiga/mal-estar G1-4 : 36,7% ; G3-4 : 8,5%

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

**Dor, particularmente no local do tumor G1-4 : 3,8% ;
G3-4 : 0,6%**

Calafrios G1-2 : 3,8%

Insuficiência cardíaca e arritmias

Infarto do miocárdio em pacientes com histórico de distúrbio cardíaco ou fatores de risco

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

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

Distúrbios hepáticos G1-2: 1,3%

Elevações transitórias dos testes de função hepática

Dispneia G1-4: 2,8%; G3-4:0,3%

Tosse G1-2: 2,8%.



| | | |
|--|--|--|
| | | Disúria G1-2: 1,6% |
| | | Outros sintomas geniturinários G1-2: 1,9% |
| | | Perda de peso G1-4: 25%; G3-4 0,3%. |
| | | Ganho de peso G1-2: 1,3% |

Reações adversas reportadas com NAVELBINE cápsula gelatinosa mole:

Experiência pré-comercialização

As reações adversas mais comumente reportadas são depressão da medula óssea com neutropenia, anemia e trombocitopenia, juntamente com a toxicidade gastrointestinal, com náuseas, vômitos, diarreia, estomatite e constipação. Fadiga e febre também foram comumente reportados.

Experiência pós-comercialização

NAVELBINE cápsula gelatinosa mole utilizado em monoterapia e em combinação com outros agentes quimioterápicos, tais como cisplatina e capecitabina.

As classes de sistemas de órgãos mais afetadas na experiência pós-comercialização são distúrbios do sistema hematológico e linfático, distúrbios gastrointestinais e distúrbios gerais e anormalidades no local da administração. Estas informações são consistentes com a experiência pré-comercialização.

Para a formulação intravenosa de Navelbine (solução injetável), foram relatadas as seguintes Reações Adversas a Medicamentos: reações alérgicas sistêmicas, parestesias graves, fraqueza das extremidades inferiores, distúrbios do ritmo cardíaco, rubor, frio periférico, colapso, angina de peito, broncoespasmo, pneumopatia intersticial, pancreatite, palmar síndrome de eritrodisestesia plantar, síndrome do desconforto respiratório agudo.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas:

A superdose com NAVELBINE pode causar hipoplasia de medula óssea, podendo estar associada a infecção, febre, íleo paralítico e distúrbios hepáticos.

Procedimentos emergenciais:

Medidas de suporte aos sintomas combinado com transfusões sanguíneas, administração de fatores de crescimento e antibióticos de amplo espectro, conforme considerado necessário pelo médico.

Monitoramento cuidadoso da função hepática é recomendado.

Antídoto:

Não existem antídotos conhecidos para a superdose de NAVELBINE.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.1524.0018

Registrado e Importado por:

Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A.
CNPJ 53.359.824/0001-19

SAC: 0800-892-2166



Produzido por:

Catalent Germany Eberbach GmbH
Eberbach - Alemanha

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/10/2023



V.01

Histórico de alteração para bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|--|-------------------|-------------------------------|-------------------|--|
| Data do expediente | N° do expediente | Assunto | Data do expediente | N° do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS)* | Apresentações relacionadas |
| 02/10/2023 | = | MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | - | - | MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | - | Dizeres Legais | VP e VPS | 20 MG CAP MOLE CT BL PVC/PVDC/AL X 1 30 MG CAP MOLE CT BL PVC/PVDC/AL X 1 |