BULA PARA O PACIENTE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NAVELBINE®

(Tartarato de vinorelbina)

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsulas moles são fornecidas em embalagens que contêm 1 blister com 1 cápsula mole.
20 mg – Caixa com 1 blister que contém 1 cápsula castanha clara. NAVELBINE® 20 mg cápsula mole (tartarato de vinorelbina) é uma cápsula castanha clara com N 20 marcado em vermelho que contém uma solução amarela ou amarela alaranjada leve e viscosa sem partículas visíveis.
30 mg – Caixa com 1 blister que contém 1 cápsula rosa. NAVELBINE® 30 mg cápsula mole (tartarato de vinorelbina) é uma cápsula rosa com N 30 marcado em vermelho que contém uma solução amarela ou amarela alaranjada leve e viscosa sem partículas visíveis.
Caixa com 1 cápsula mole de NAVELBINE® 20 mg
Caixa com 1 cápsula mole de NAVELBINE® 30 mg
USO ADULTO
VIA ORAL
ATENÇÃO: AGENTE CITOTÓXICO

COMPOSIÇÃO
NAVELBINE® 20 mg cápsula mole:
Ingrediente ativo: Tartarato de vinorelbina 27,70 mg (equivalente a 20 mg de vinorelbina base)
NAVELBINE® 30 mg cápsula mole:
Ingrediente ativo: Tartarato de vinorelbina 41,55 mg (equivalente a 30 mg de vinorelbina base)
Os outros componentes são: Etanol, água purificada, glicerol, macrogol 400.
Componentes da cápsula: gelatina, glicerol, sorbitol/sorbitanos, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172) para NAVELBINE® 20 mg, óxido de ferro vermelho (E172) para NAVELBINE® 30 mg; triglicéridos de cadeia média, fosfatidilcolina, glicéridos e etanol.
Tinta de impressão comestível: E 120, hipromelose, propileno glicol.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsulas moles é destinado ao tratamento de recidiva de câncer de mama em estádio avançado após falha de regime terapêutico com antraciclinas.
Tratamento de câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC), como agente único, ou em combinação com cisplatina, para tratamento de 1ª linha, em pacientes com CPNPC não-ressecável. Em pacientes com doença em estádio IV NAVELBINE® pode ser indicado como agente único ou em combinação com cisplatina. Em pacientes com estádio III, NAVELBINE® está indicado em combinação com cisplatina.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsula mole pertence à família dos alcalóides da vinca e é utilizado no tratamento do câncer.
NAVELBINE® 20 mg e NAVELBINE® 30 mg (Tartarato de vinorelbina) apresentam-se sob a forma de cápsula mole.
ATENÇÃO! Cada cor da cápsula corresponde a uma dosagem diferente. Cada caixa contém apenas 1 cápsula.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Esta medicação não deve ser utilizada na eventualidade de:
- reação alérgica conhecida à substância vinorelbina, presente na droga NAVELBINE®, ou a outras substâncias da mesma família (como vincristina, vinblastina, entre outros), ou a qualquer outro componente da fórmula de NAVELBINE®
- distúrbio digestivo que afete significativamente a absorção da droga
- histórico cirúrgico que envolva o estômago ou o intestino delgado
- insuficiência hepática aguda independente da progressão do tumor
- no caso de, atualmente, o paciente estar sofrendo de uma infecção ou de ter tido uma infecção nas duas semanas anteriores
- mulheres em idade fértil que não utilizam um método de contracepção eficaz
- intolerância à frutose presente na fórmula de NAVELBINE® como sorbitol
- gravidez
- aleitamento
- associação com a vacina da febre-amarela (*ver seção "Interações medicamentosas"*)

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Precauções especiais a serem tomadas com a administração de NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina):
NAVELBINE® cápsulas moles só deve ser receitado por um médico que tenha experiência na utilização de quimioterapia com instalações para a monitorização das drogas citotóxicas. Utilize o folheto do paciente fornecido para facilitar a monitorização do seu tratamento.
- O tratamento deve incluir:
- Exames biológicos de monitorização dos parâmetros sanguíneos, função hepática e renal, de acordo com o pedido do seu médico.
- Exame médico.
- Na eventualidade de febre, tremores ou qualquer outro sinal de infecção, informe de imediato o seu médico.

Devido às suas propriedades irritantes consideráveis, o conteúdo líquido da cápsula não deve entrar em contato com a pele, mucosas (boca) ou olhos. Consequentemente:
- a cápsula não deve ser mastigada ou chupada: nesse caso, é necessário lavar a boca cuidadosamente com água ou, de preferência, com soro fisiológico estéril.
- na eventualidade de contato com a pele ou olhos, lave imediatamente com água ou, de preferência, com soro fisiológico estéril.

As cápsulas fendidas ou danificadas não devem ser utilizadas e devem ser devolvidas ao farmacêutico ou ao médico de modo que estes possam proceder à sua destruição adequada.
- No caso da ocorrência de vômitos no espaço de algumas horas após a ingestão da droga, não repita a administração dessa dose. Informe o seu médico sobre os vômitos de modo que este possa receitar-lhe um tratamento de prevenção para reduzir a frequência de ocorrência dos vômitos.

Na eventualidade de doença cardíaca ou insuficiência hepática ou renal significativa, informe o seu médico de modo que este possa adaptar o tratamento à sua situação.
- A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas e, consequentemente, a administração não é recomendada.

Fertilidade masculina
Os homens que estão sendo tratados com NAVELBINE® são aconselhados a não gerarem filhos durante e até 3 meses após a última cápsula.
Mulheres em idade fértil
Mulheres em idade fértil ou mulheres grávidas: é aconselhável fazer um teste de gravidez antes da administração de Vinorelbina.
Gravidez
Não tome NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsulas moles durante a gravidez ou se suspeita que pode estar grávida. No caso de ocorrência de gravidez durante o tratamento, consulte de imediato o seu médico.
Uso durante o aleitamento
Não deve amamentar durante o tratamento com NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsulas.
Dirigir e utilizar máquinas
Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e utilizar máquinas.
Contudo, tal como ocorre em todos os casos, não deve dirigir se não se sentir bem ou se o seu médico o aconselhar a não dirigir.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver tomando ou se tiver recentemente tomado outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.
O seu médico deve prestar atenção especial se você estiver tomando os seguintes medicamentos:
- Drogas que diminuem a coagulação do sangue (anticoagulantes); Hidantoínas como Fenitoína (usada nas epilepsias); Itraconazol (usado nas infecções causadas por fungos); Mitomicina C (usada no tratamento dos tumores carcinogênicos); drogas que diminuem a resposta do organismo a infecções (inibem o sistema imunológico), como Tacrólimo e Ciclosporina;
- Vacinas virais vivas atenuadas (por ex., vacina contra a febre amarela, sarampo, papeira e rubéola), dado que o risco de doença vacinal pode aumentar e tal pode resultar em morte;

Alimentos e bebidas
Não existem interações conhecidas com alimentos e bebidas quando da ingestão de NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina).
Na medida em que as possíveis interações de NAVELBINE® com álcool não são conhecidas, é aconselhável não consumir bebidas alcoólicas durante o tratamento.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsulas deve ser guardado na geladeira entre +2°C e +8°C. Não congelar.
Conservar na embalagem original para manter ao abrigo da luz.
NÃO UTILIZE NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsula moles se observar alterações nas cápsulas ou se as cápsulas vertem líquido. Por motivos de segurança, qualquer cápsula não utilizada ou danificada deve ser devolvida ao seu médico ou farmacêutico para ser destruída de acordo com os procedimentos atuais para substâncias citotóxicas.
Este produto tem validade de 36 meses após a data de fabricação.

NÚMERO DE LOTE E DATAS DE FABRICAÇÃO E VALIDADE: VIDE EMBALAGEM.

NÃO USE MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

PARA SUA SEGURANÇA, MANTENHA O MEDICAMENTO NA EMBALAGEM ORIGINAL.

ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

CASO VOCÊ OBSERVE ALGUMA MUDANÇA NO ASPECTO DO MEDICAMENTO QUE AINDA ESTEJA NO PRAZO DE VALIDADE, CONSULTE O MÉDICO OU O FARMACÊUTICO PARA SABER SE PODERÁ UTILIZÁ-LO.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
NAVELBINE® cápsulas devem ser tomadas sob supervisão médica.
ANTES DE TOMAR NAVELBINE®, certifique-se de que o seu médico analisou os resultados da sua análise de sangue.
Método de administração
Siga as recomendações do seu médico.
A dose e a duração do tratamento com NAVELBINE® variam de paciente para paciente. Apenas o médico pode determinar a dose e a duração necessárias, com base nos resultados das análises de sangue e na evolução do tratamento.

A dosagem total nunca deve exceder 160 mg por semana. Nunca se deve tomar NAVELBINE® mais de uma vez por semana.

Aspectos físicos de NAVELBINE®:
NAVELBINE® 20 mg cápsula mole (tartarato de vinorelbina) é uma cápsula castanha clara com N 20 marcado em vermelho que contém uma solução amarela ou amarela alaranjada leve e viscosa sem partículas visíveis.
NAVELBINE® 30 mg cápsula mole (tartarato de vinorelbina) é uma cápsula rosa com N 30 marcado em vermelho que contém uma solução amarela ou amarela alaranjada leve e viscosa sem partículas visíveis.

INGESTÃO DE NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsula mole
Como abrir a embalagem:
1 – corte a embalagem com uma tesoura ao longo da linha preta,
2 – cuidadosamente, puxe para trás a película branca que cobre o blister,
3 – pressione o plástico transparente para empurrar a cápsula através da folha de alumínio.
Certifique-se de que a cápsula está intacta.
NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsulas moles deve ser ingerido com água. É aconselhável tomar as cápsulas depois de uma refeição ou um chá.

Nota:
- as cápsulas não devem ser mastigadas ou chupadas - não devem ser utilizadas cápsulas fendidas ou danificadas

Frequência de administração
A frequência de administração será determinada pelo seu médico.
NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsulas é normalmente administrado uma vez por semana; ou seja, uma única ingestão a cada 7 dias. O tratamento ocorre geralmente em ciclos de três semanas.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO NEM MASTIGADO.

7. O QUE DEVO FAZER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
CASO SE ESQUEÇA DE TOMAR UMA OU MAIS DOSES
Caso se esqueça de tomar NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsula mole: nunca aumente o número de cápsulas a tomar para compensar o esquecimento. Procure aconselhar-se junto do seu médico.

EM CASO DE DÚVIDAS, PROCURE ORIENTAÇÃO DO FARMACÊUTICO OU DE SEU MÉDICO, OU CIRURGIÃO-DENTISTA.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Como qualquer droga, NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsulas moles podem causar efeitos secundários, ainda que não em todos os pacientes.
No caso do surgimento de alguns dos seguintes sintomas, ao tomar este MEDICAMENTO, deve-se contatar de imediato o seu médico:
- Durante o tratamento com NAVELBINE®, pode ocorrer uma inibição do sistema de defesa do organismo e as infecções por bactérias ou fungos, normalmente associados à febre, podem aparecer.
- pode verificar-se a ocorrência de fadiga devido a uma redução dos glóbulos vermelhos (geralmente de intensidade ligeira a moderada),
- podem observar-se hematomas ou hemorragias devido a uma contagem anormalmente baixa de plaquetas (elementos no sangue que são importantes para a coagulação sanguínea), raramente grave,
- obstipação,
- perfuração do intestino,
- diarréia,
- náuseas, vômitos,
- fadiga intensa,
- irritação da boca com dor (mucite),
- dor, como nas articulações (sobretudo maxilar), muscular e torácica bem como dor na localização do tumor,
- perda dos reflexos,
- pode verificar-se a ocorrência de distúrbios cardíacos ou dificuldades respiratórias. O seu médico deve ser informado.

Podem surgir outros efeitos secundários:
- perda de cabelo, geralmente ligeira,
- perda de apetite,
- em casos raros, alergia cutânea generalizada,
- um aumento temporário assintomático das enzimas hepáticas.

INFORME AO SEU MÉDICO, CIRURGIÃO-DENTISTA OU FARMACÊUTICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS PELO USO DO MEDICAMENTO.

INFORME A EMPRESA SOBRE O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS E PROBLEMAS COM ESTE MEDICAMENTO, ENTRANDO EM CONTATO ATRAVÉS DO SISTEMA DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR (SAC).

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS, MESMO QUE INDICADO E UTILIZADO CORRETAMENTE, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS OU DESCONHECIDAS. NESSE CASO, INFORME SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
Se tomou mais NAVELBINE® do que a dose receitada, contate de imediato um médico.
Os sintomas graves relacionados com os seus componentes sanguíneos podem aparecer e pode desenvolver sinais de infecção (como febre, calafrios, tosse). Pode também ficar severamente obstipado. Neste caso, tem de contatar o seu médico imediatamente.

EM CASO DE USO DE GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO, PROCURE RAPIDAMENTE SOCORRO MÉDICO E LEVE A EMBALAGEM OU BULA DO MEDICAMENTO, SE POSSÍVEL.

EM CASO DE INTOXICAÇÃO LIGUE PARA 0800 722 6001, SE VOCÊ PRECISAR DE MAIS ORIENTAÇÕES SOBRE COMO PROCEDER.

DIZERES LEGAIS

Pierre Fabre
Médicament

NAVELBINE® 20 mg – Reg. MS n.º 1.0162.0248.001-3
NAVELBINE® 30 mg – Reg. MS n.º 1.0162.0248.002-1

Farmacêutico-Responsável: Juliana Wellemann Amorim
CRF-RJ 11.968
N.º do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Fabricado por: RP Scherer GmbH & Co. KG
Gammelsbacher Str. 2 - D-69412 Eberbach - Alemanha

Embalado por: PIERRE-FABRE MÉDICAMENT PRODUCTION
Etablissement Aquitaine Pharma - Avenue du Bearn - 64320 IDRON

Importado e distribuído por:
Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda
Rodovia BR 040, s/nº, Km 37
Areal - Rio de Janeiro - RJ

Sob licença de: Pierre-fabre Médicament

CNPJ: 33.051.491/0001-59
SAC: 0800 021 8150

726738

NAVELBINE® é uma marca comercial sob o nome de Pierre Fabre Médicament

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM 20/07/2009

BULA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NAVELBINE®

(Tartarato de vinorelbina)

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsulas moles é fornecido em embalagens que contêm 1 blister com 1 cápsula mole.
20 mg – Caixa com 1 blister que contém 1 cápsula mole castanha clara.
30 mg – Caixa com 1 blister que contém 1 cápsula mole rosa.
USO ADULTO
VIA ORAL
ATENÇÃO: AGENTE CITOTÓXICO

COMPOSIÇÃO
Cada NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsula mole de 20 mg contém:
Tartarato de vinorelbina 27,70 mg (equivalente a 20 mg de vinorelbina base)
Excipiente q.s.p. 1 cápsula mole
Cada NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsula mole de 30 mg contém:
Tartarato de vinorelbina 41,55 mg (equivalente a 30 mg de vinorelbina base)
Excipiente q.s.p. 1 cápsula mole
Os outros componentes são: Etanol, água purificada, glicerol, macrogol 400.
Componentes da cápsula: gelatina, glicerol, sorbitol/sorbitanos, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172) para NAVELBINE® 20 mg, óxido de ferro vermelho (E172) para NAVELBINE® 30 mg; triglicéridos de cadeia média, fosfatidilcolina, glicéridos e etanol.
Tinta de impressão comestível: E 120, hipromelose, propileno glicol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsula mole está indicado para o tratamento de recidiva de câncer de mama em estádio avançado após falha de regime terapêutico com antraciclinas.
Tratamento de câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC), como agente único, ou em combinação com cisplatina, para tratamento de 1ª linha, em pacientes com CPNPC não-ressecável. Em pacientes com doença em estádio IV, NAVELBINE® pode ser indicado como agente único ou em combinação com cisplatina. Em pacientes com estádio III, NAVELBINE® está indicado em combinação com cisplatina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
No câncer de pulmão 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 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, respectivamente. [Referência bibliográfica ao Estudo PM259 97CA205 – *Annals of Oncology, 12: 1375-1381; 2001*]
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, respectivamente. [Referência bibliográfica ao Estudo PM259 CA202J1 – *Annals of Oncology, 14 : 1634-1639; 2003*]
Num outro ensaio 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 doentes avaliáveis. A sobrevida mediana sem progressão foi de 5,0 meses e a sobrevida mediana foi de 9,3 meses. [Referência bibliográfica ao Estudo PM259 CA201J1 – *Annals of Oncology, 15 : 921-927; 2004*]
No câncer de mama
Procedeu-se à realização de dois estudos clínicos não-comparativos num total de 184 pacientes com câncer da mama avançado para avaliar a eficácia anti-tumoral 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, respectivamente. [Referência bibliográfica aos Estudos PM259 96CA201 e 97CA206 – *Journal of Clinical Oncology, Vol 21, No 1 (January 1), 2003: pp 35-44*]
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 de cerca de 55% para epirrubicina, docetaxel e capecitabina e de 38% para o paclitaxel. [Referência bibliográfica ao Estudo PM259 CA205B0 - *British Journal of Cancer (2005) 92, 1989 – 1996*] e no estudo de fase II de três estudos de fases I-II (associação com docetaxel [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*], paclitaxel [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
NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) é um agente citotóxico antineoplásico da família dos alcalóides da vinca, mas, ao contrário dos outros alcalóides da vinca, a unidade catarantina da vinorelbina foi sujeita a uma modificação estrutural. Em nível molecular, a vinorelbina atua no equilíbrio dinâmico da tubulina dentro do conjunto de microtúbulo da célula. Inibe a polimerização da tubulina e liga-se preferencialmente aos microtúbulos mitóticos e apenas afeta os microtúbulos axonais numa concentração alta. A atividade de enrolamento da tubulina é mais baixa do que a da vincristina. Estas características proporcionam a eficácia pretendida à Vinorelbina, com menos toxicidade neurológica. A Vinorelbina bloqueia a mitose na fase G2-M e causa morte celular na interfase ou na mitose seguinte.
Propriedades farmacocinéticas
Após a administração oral, NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) é absorvido rapidamente e o T_{max} ocorre no espaço de 1,5 a 3 horas, com uma concentração plasmática máxima (C_{max}) de cerca de 130 ng/mL após a sua administração numa 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 inter-individual da exposição é equivalente após a administração IV e oral.
A exposição sanguínea aumenta de forma dependente da dose.
Distribuição
A vinorelbina é amplamente distribuída no organismo e o volume de distribuição em estado estacionário é alto, tendo os valores variando entre 11 e 21 L/kg-1 na sequência da administração IV, o que reflete uma ligação tissular significativa.
A vinorelbina liga-se de forma fraca às proteínas plasmáticas (13,5%); contudo, liga-se de forma alta às células sanguíneas e, sobretudo, às plaquetas (78%).
A penetração da vinorelbina nos tecidos pulmonares parece ser importante, tal como indicado pelo rácio médio tecido/concentração plasmática superior a 300 detectado pela biopsia pulmonar cirúrgica.
Metabolismo:
A 4-O-desacetilvinorelbina é um metabolito ativo detectado no sangue e eliminado na bílis.
O metabolismo da vinorelbina não envolve nem a conjugação do ácido glucurónico nem a conjugação do ácido sulfúrico.
Envolve sobretudo a isoforma CYP3A4 dos citocromos P450. Foi estabelecida uma forte correlação entre a exposição sanguínea à vinorelbina e a contagem reduzida de leucócitos e neutrófilos.
Eliminação
A meia -vida de eliminação da vinorelbina situa-se entre 35 e 40 horas.
NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsula mole é excretado principalmente pela via biliar e, em menor extensão, na urina.
A vinorelbina inalterada é o principal composto encontrado tanto na urina como nas fezes.
Relação farmacocinética-farmacodinâmica:
Foi demonstrada a existência de uma forte relação entre a exposição do sangue à vinorelbina e uma redução dos leucócitos ou leucócitos polimorfonucleares.

4. CONTRA-INDICAÇÕES
- Hipersensibilidade conhecida à vinorelbina ou outros alcalóides da vinca ou a qualquer outro componente da formulação,
- afecção gastrointestinal que afete significativamente a absorção,
- histórico de resseção cirúrgica extensiva do estômago ou intestino delgado,
- insuficiência hepática grave independente do processo tumoral,
- mulheres em idade fértil que não utilizam um método de contracepção confiável,
- contagem de neutrófilos < 1500/mm^3 ou infecção atual ou grave (nas 2 últimas semanas),
- se tiver intolerância à fructose.
- gravidez,
- aleitamento,
- em associação com a vacina da febre-amarela (*ver seção "Interações medicamentosas"*).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
PRECAUÇÕES PARA O USO DE NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsula mole
Para abrir o acondicionamento inviolável:
- 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.

Advertências especiais
NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) deve ser receitado por um médico que tenha experiência na utilização de quimioterapia (com instalações para a monitorização das drogas citotóxicas)
- Se mastigar ou chupar acidentalmente a cápsula, o paciente deve lavar a boca meticulosamente com água ou, de preferência, com soro fisiológico.
- Se a cápsula estiver fendida ou danificada, o seu conteúdo líquido, provido de propriedades irritantes, pode ter efeitos nocivos na eventualidade de contato com a pele, membranas mucosas ou olhos. As cápsulas danificadas não devem ser engolidas e devem ser devolvidas ao farmacêutico ou ao médico de modo a que estes possam proceder à sua destruição adequada. Na eventualidade de contato, lavar imediatamente com água ou, de preferência, com soro fisiológico.

No caso da ocorrência de vômitos no espaço de algumas horas após a administração do medicamento, nunca repita a administração dessa dose. Um tratamento profilático com a metoclopramida, pode reduzir a frequência dos vômitos.
- A dose administrada deve ser determinada em função da produção sanguínea:

Se a contagem de neutrófilos for inferior a 1500/mm^3 e/ou a contagem de plaquetas for inferior a 75.000/mm^3, o tratamento deve ser adiado até estes parâmetros serem normalizados e os pacientes devem ser monitorizados.
- Relativamente ao aumento da dose de 60 para 80 mg/m^2 por semana após a terceira administração.
- No caso das administrações numa dose de 80 mg/m^2, se a contagem de neutrófilos for inferior a 500/mm^3 ou se situar entre 500 e 1000/mm^3 em mais de uma ocasião, além do adiamento da administração, a dose deve também ser reduzida para 60 mg/m^2 por semana. A dose pode ser aumentada de novo de 60 para 80 mg/m^2 por semana.
- Durante os ensaios clínicos nos quais os tratamentos foram iniciados com uma dose de 80 mg/m^2, um número reduzido de pacientes desenvolveu complicações sob a forma de neutropenia excessiva.

É, por conseguinte, aconselhável iniciar o tratamento com uma dose de 60 mg/m^2 e aumentá la de seguida para 80 mg/m^2 se a dose inicial não tiver sido bem tolerada.
- Na eventualidade de quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de uma infecção, deve-se proceder à realização de exames imediatamente.
- Devido à presença de sorbitol, este medicamento está contra-indicado nos indivíduos com intolerância à frutose.

Precauções especiais de utilização
- O tratamento deve ser realizado sob controle hematológico rigoroso antes de cada administração (determinação do nível de hemoglobina, contagem de leucócitos, neutrófilos e plaquetas).
- Recomenda-se a aplicação de precauções especiais nos pacientes com doença isquêmica cardíaca.
- Nos pacientes com insuficiência hepática ou renal, não existem estudos prospectivos disponíveis que permitam o estabelecimento de recomendações para uma redução da dose de NAVELBINE®, cápsulas moles.
- Dado que a vinorelbina é eliminada apenas em nível reduzido através dos rins, uma redução da dose de NAVELBINE®, cápsulas moles, não é aconselhável de um ponto de vista farmacocinético nos pacientes com insuficiência renal.
- Mulheres em idade fértil ou mulheres grávidas:

É importante determinar a ausência de gravidez através da realização de um teste de gravidez antes da administração de vinorelbina.
NAVELBINE®, cápsulas moles, não deve ser administrado ao mesmo tempo que a radioterapia em campos que incluem o fígado.

GRAVIDEZ E ALEITAMENTO
NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) foi classificado como uma medicação de categoria D devido a riscos para a gravidez. Consequentemente, esta medicação não deve ser utilizada por mulheres grávidas sem indicação médica. Informe o seu médico de imediato caso pense que está grávida.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Devido a um risco maior de trombose nos pacientes com tumores, o tratamento com anticoagulantes é frequentemente utilizado. Devido a uma maior variabilidade da coagulabilidade intra-pacientes nestas doenças, juntamente com uma possível interação entre os anticoagulantes orais e a quimioterapia neoplásica, a frequência de avaliações INR (*International Normalized Ratio* – Rácio Internacional Normalizado) deve ser aumentada caso se decida tratar o paciente com anticoagulantes orais.
Associações contra-indicadas
+ **Vacina da febre-amarela**
Risco de doença vacinal sistémica e fatal.
Associações desaconselhadas
+ **Fenitoína, fosfenitoína**
Risco de ocorrência de convulsões devido a uma absorção gastrointestinal reduzida da fenitoína pelas drogas citotóxicas ou risco de aumento da toxicidade ou perda de eficácia das drogas citotóxicas devido a uma absorção hepática aumentada pela fenitoína.
+ **Vacinas vivos atenuadas** (por ex. Vacina contra febre amarela, sarampo, polio, caxumba e rubéola), porque podem ter risco de doença vacinal aumentado, podendo causar a morte.
Não existem interações conhecidas de NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) com alimentos e bebidas. Por não conhecer as possíveis interações de NAVELBINE® com álcool, recomenda-se não tomar bebidas alcoólicas durante o tratamento.
Este risco é maior nos pacientes cujo sistema imunológico já se encontra deprimido pela doença subjacente. Sempre que disponível, é aconselhável utilizar uma vacina inativada (poliomielite).
Associações a serem observadas
+ **Ciclosporina** (descrita com doxorrubicina, etoposídeo)
Imunodepressão excessiva com risco de linfoproliferação.
+ **Tacrólimo** (por extrapolação da ciclosporina).
Imunodepressão excessiva com risco de linfoproliferação.

INTERAÇÕES ESPECÍFICAS DOS ALCALÓIDES DA VINCA

Associação desaconselhada
+ **Itraconazol**
Neurotoxicidade aumentada do agente antimitótico devido a uma redução do metabolismo hepático.
Associações a serem observadas
+ Mitomicina C
Risco de toxicidade pulmonar aumentada da mitomicina e dos alcalóides da vinca.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar a medicação na geladeira (2° a 8° C), ao abrigo da luz. Não congelar.
Manter o acondicionamento primário herméticamente vedado.
NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsula mole destina-se a ser ingerido inteiro com água, sem mastigar ou chupar a cápsula. Recomenda-se que a cápsula seja tomada no final de uma refeição.
NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) cápsula mole destina-se apenas para administração por via oral.
Por motivos de segurança, qualquer cápsula não utilizada ou danificada deve ser devolvida ao seu médico ou farmacêutico para ser destruída de acordo com o procedimento aplicável habitual para substâncias citotóxicas.

NÚMERO DE LOTE E DATAS DE FABRICAÇÃO E VALIDADE: VIDE EMBALAGEM

NÃO USE MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO

PARA SUA SEGURANÇA, MANTENHA O MEDICAMENTO NA EMBALAGEM ORIGINAL.

ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USO
Utilização oral apenas.
NAVELBINE®, cápsula mole destina-se a ser ingerido inteiro com água, sem mastigar ou chupar a cápsula.
Recomenda-se que a cápsula seja tomada no final de uma refeição.
• Como agente único
O regime de administração recomendado é o seguinte:
Três primeiras administrações:
Dose de 60 mg/m^2 da área de superfície corporal, administrada uma vez por semana numa única administração.
Administrações subsequentes:
Após a terceira administração, recomenda-se que a dose de NAVELBINE®, cápsulas moles, seja aumentada para 80 mg/m^2 uma vez por semana numa única administração, exceto nos pacientes cuja contagem de neutrófilos desceu numa ocasião para um nível inferior a 500/mm^3 ou, em mais do que uma vez, para um valor entre 500 e 1000/mm^3 durante as três primeiras administrações numa dose de 60 mg/m^2.

Contagem de neutrófilos durante as 3 primeiras administrações de 60 mg/m^2/ semana	Neutrófilos >1000	Neutrófilos ≥500 e <1000 (1 episódio)	Neutrófilos ≥500 e <1000 (2 episódios)	Neutrófilos <500
Dose recomendada a partir da 4.ª administração	80	80	60	60

Para qualquer administração agendada numa dose de 80 mg/m^2, se a contagem de neutrófilos for inferior a 500/mm^3 ou se situar entre 500 e 1000/mm^3 em mais de uma ocasião, a administração deve ser adiada até este parâmetro voltar ao normal e a dose deve ser reduzida de 80 para 60 mg/m^2 por semana.

Contagem de neutrófilos a partir da 4.ª administraçaõ de 80 mg/m^2/ semana	Neutrófilos >1000	Neutrófilos ≥500 e <1000 (1 episódio)	Neutrófilos ≥500 e <1000 (2 episódios)	Neutrófilos <500
Dose recomendada na administração seguinte	80		60	

A dose pode ser aumentada de novo de 60 para 80 mg/m^2 por semana se a contagem de neutrófilos não for inferior a 500/mm^3 ou se situar entre 500 e 1000/mm^3 em mais de uma ocasião nas três últimas administrações de 60 mg/m^2, de acordo com o modo de administração acima descrito.
Se a contagem de neutrófilos for inferior a 1500/mm^3 e/ou a contagem de plaquetas se situar entre 75.000 e 100.000/mm^3, o tratamento deve ser adiado até estes parâmetros serem normalizados e os pacientes devem ser monitorizados.

• Em regimes de combinação
Com base em estudos clínicos, demonstrou-se que a dose oral de 80 mg/m^2 corresponde a 30 mg/m^2 da forma IV e a dose de 60 mg/m^2 a 25 mg/m^2.
Para os regimes de combinação, a dose e o regime serão adaptados ao protocolo de tratamento.
Estão disponíveis cápsulas de diferentes dosagens (20, 30, 40, 80 mg) de modo a ser possível selecionar a associação adequada para se obter a dosagem pretendida. A tabela que se segue apresenta a dose necessária com base nos intervalos da área de superfície corporal (ASC).

ASC (m^2)	Dose de 60 mg/m^2 (mg)	Dose de 80 mg/m^2 (mg)
0,95 a 1,0	60	80
1,05 a 1,14	70	90
1,15 a 1,24	70	100
1,25 a 1,34	80	100
1,35 a 1,44	80	110
1,45 a 1,54	90	120
1,55 a 1,64	100	130
1,65 a 1,74	100	140
1,75 a 1,84	110	140
1,85 a 1,94	110	150
≥ 1,95	120	160

Mesmo para os pacientes com uma ASC > 2 m^2, a dose total nunca deve exceder 120 mg por semana (60 mg/m^2 de dosagem) ou 160 mg por semana (80 mg/m^2 de dosagem).
No caso da ocorrência de vômitos no espaço de poucas horas após a administração do medicamento, nunca repetir a administração dessa dose.
A experiência clínica não revelou diferenças relevantes nas respostas ao tratamento entre pacientes idosos e pacientes mais jovens, ainda que não seja possível excluir uma maior sensibilidade no caso de certos idosos.
A segurança e eficácia nunca foram estudadas em crianças.
Consultar a seção (uso nos idosos e outros grupos de risco) para ajustamento da dose em subgrupos de pacientes em risco.
Instruções para a utilização e o manuseio de NAVELBINE® oral (na seção Conservação)

USO NOS IDOSOS E OUTROS GRUPOS DE RISCO
Um estudo da vinorelbina oral em pacientes idosos (≥ 70 anos) com câncer do pulmão de não pequenas células veio mostrar que a idade não influencia a farmacocinética da vinorelbina e que não é necessária qualquer redução da dose. Apesar de a experiência clínica não ter identificado diferenças relevantes nas pessoas de idade avançada, não é possível excluir uma maior sensibilidade em algumas dessas pessoas.
Insuficiência renal e hepática.
Os efeitos da disfunção renal na disposição da vinorelbina não foram avaliados. Contudo, não existe qualquer indicação no sentido de reduzir a dose em casos de função renal insuficiente devido à eliminação renal baixa; consequentemente, nos pacientes com função renal insuficiente, não é necessário ajustar a dose.
O impacto da disfunção hepática na farmacocinética da Vironelbina não foi avaliado com a forma oral. Não se observou qualquer efeito significativo com vinorelbina IV.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA
A vinorelbina causa lesões nos cromossomas; contudo, não foi mutagênica em testes de Ames.
Pressupõe-se que NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) pode causar efeitos mutagênicos (aneuploidia e poliploidia) nos seres humanos.
Em estudos de reprodução em animais, NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) foi teratogênico e letal para o feto e para o embrião. Não se observaram efeitos hemodinâmicos em cães que receberam vinorelbina na dose máxima tolerada; observaram-se apenas alguns distúrbios ligeiros de repolarização sem expressão, assim como quando outros alcalóides derivados da vinca foram testados. Não se observaram efeitos no sistema cardiovascular em primatas que receberam doses sucessivas de NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina) durante 39 semanas.

ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO NEM MASTIGADO.

9. REAÇÕES ADVERSAS
A incidência global de efeitos indesejáveis foi determinada com base em estudos clínicos nos quais 210 pacientes (76 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células e 134 de pacientes do sexo feminino com câncer da mama) receberam o protocolo recomendado de NAVELBINE®, cápsulas moles, como terapêutica de agente único (três primeiras administrações numa dose de 60 mg/m^2/semana, seguidas por administrações numa dose de 80 mg/m^2/semana).
Sistema hematopoiético
• A toxicidade limitadora de dose é a neutropenia.
Reação muito comum (>1/10): Observou-se a ocorrência de neutropenia de grau 1-2 em 24% dos pacientes e neutropenia de grau 3 (contagem de neutrófilos entre 1000 e 500/mm^3) em 19% dos pacientes. Foi comunicada a ocorrência de neutropenia de grau 4 (<500/mm^3) em 23,8% dos pacientes. Observaram-se complicações infecciosas em 15,2% dos pacientes. A anemia foi freqüente, mas, geralmente, ligeira a moderada (69,5% dos pacientes sofreram de anemia de grau 1 ou 2). Observaram-se casos de trombocitopenia de grau 1 e 2 em 12,9% dos pacientes.
Reação comum (>1/100 e <1/10): A ocorrência de neutropenia de grau 4 foi associada a febre de mais de 38°C em 2,9% dos pacientes. Complicações infecciosas foram graves (grau 3-4) em apenas 5,2% dos pacientes. A anemia de grau 3 foi observada em 4,3%.
Reação incomum (> 1/1000 e <1/100): A anemia de grau 4 foi observada em 0,5% dos pacientes.
Sistema gastrointestinal
Foi comunicada a ocorrência de reações adversas gastrointestinais.
Reação muito comum (>1/10): Estas incluíram náuseas (grau 1-2: 70,5%); vômitos (grau 1-2: 52,9%), diarréia (grau 1-2: 41,9%) e anorexia (grau 1-2: 26,7%)
Reação comum (>1/100 e <1/10): Náuseas (grau 3: 8,6%), vômitos (grau 3: 4,3%; grau 4: 3,3%), diarréia (grau 3: 2,9%; grau 4: 2,4%) e anorexia (grau 3: 4,8%). Casos de estomatite ligeira a moderada (grau 1-2) ocorreram em 8,7% dos pacientes. Observou-se a ocorrência de esofagite em 4,8% dos pacientes
Reação incomum (>1/1000 e <1/100): Náuseas (grau 4: 0,5%), anorexia (grau 4: 1,0%) e esofagite grau 3 em 0,5% dos pacientes. Os sintomas graves foram raros.
Um tratamento profilático, como setrons orais ou metoclopramida, pode reduzir a frequência dos vômitos.
Sistema nervoso central e periférico
Reação muito comum (>1/10): As afecções neurológicas limitaram-se, geralmente, a perda dos reflexos profundos (12,4% dos pacientes, grau 1-2). Um paciente apresentou uma ataxia de grau 3 parcialmente reversível. Observou-se uma obstipação de origem neurológica em 11,3% dos pacientes.
Reação comum (>1/100 e <1/10): As afecções neuromotoras foram observadas em 10,0% dos pacientes. A obstipação de origem neurológica foi observada como grau 1-2 em 10% dos pacientes e se desenvolveu para íleo paralítico em 1,4%.
Reação incomum (>1/1000 e <1/100): Afecções neuromotoras ocorreram como grau 3 em 1,0% dos pacientes.
Foi comunicada a ocorrência de um episódio de íleo paralítico fatal. A prescrição de laxantes pode ser apropriada nos pacientes com antecedentes de obstipação e/ou recebendo tratamento concomitante com morfina ou drogas do tipo morfina.
Pele
A alopécia pode desenvolver-se gradualmente na eventualidade de tratamento prolongado.
Reação muito comum (>1/10): geralmente ligeira, pode ocorrer em 27,1% dos pacientes (grau 1-2).
Em casos raros, os alcalóides da vinca podem induzir reações cutâneas sistêmicas.
Outros efeitos indesejáveis
Reação muito comum (>1/10): Foi comunicada a ocorrência de fadiga (grau 1-2: 19,5%), febre (grau 1-2: 12,4%),
Reação comum (>1/100 e <1/10): Fadiga (grau 3: 6,7%), dor articular, sobretudo dor no maxilar, e mialgia (grau 1-2: 9,0%), dor, especialmente na localização do tumor (grau 1-2: 5,2%), nos pacientes recebendo NAVELBINE®, cápsulas moles.
Adicionalmente, não é possível excluir o desenvolvimento dos seguintes efeitos (observados com a administração IVquando da utilização da vinorelbina oral ou dos outros alcalóides da vinca.
Sistema cardiovascular
Foram notificados casos raros de doença isquêmica cardíaca (angina, enfarte do miocárdio e/ou alterações eletrocardiográficas temporárias).
Fígado
Foram notificados aumentos transitórios das enzimas hepáticas sem sintomas clínicos.
Sistema respiratório
Tal como sucede com os outros alcalóides da vinca, a administração intravenosa de NAVELBINE® foi associada a dispnéia, broncospasmos e casos raros de pneumonia intersticial, sobretudo nos pacientes tratados com NAVELBINE®, solução injetável em associação com mitomicina.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS, MESMO QUE INDICADO E UTILIZADO CORRETAMENTE, PODEM OCORRER EVENTOS IMPREVISÍVEIS OU DESCONHECIDOS. NESSE CASO, NOTIFIQUE OS EVENTOS ADVERSOS PELO SISTEMA DE NOTIFICAÇÕES EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA – NOTIVISA, DISPONÍVEL EM http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, OU PARA A VIGILÂNCIA SANITÁRIA ESTADUAL OU MUNICIPAL.

10. SUPERDOSE
Foram notificadas superdoses agudas acidentais em seres humanos: podem causar hipoplasia da medula óssea, por vezes associada a infecção, febre e íleo paralítico.
Devem implementar-se medidas de suporte gerais, juntamente com transfusões sanguíneas e antibióticos de largo espectro, conforme considerado necessário pelo médico. Não existem antídotos conhecidos para as superdoses de NAVELBINE® (tartarato de vinorelbina).

EM CASO DE INTOXICAÇÃO LIGUE PARA 0800 722 6001, SE VOCÊ PRECISAR DE MAIS ORIENTAÇÕES SOBRE COMO PROCEDER

DIZERES LEGAIS

Pierre Fabre
Médicament

NAVELBINE® 20 mg – Reg. MS n.º 1.0162.0248.001-3
NAVELBINE® 30 mg – Reg. MS n.º 1.0162.0248.002-1

Farmacêutico-Responsável: Juliana Weilemann Amorim
CRF-RJ 11.968
N.º do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Fabricado por: RP Scherer GmbH & Co. KG
Gammelsbacher Str. 2 - D-69412 Eberbach - Alemanha

Embalado por:
PIERRE-FABRE MÉDICAMENT PRODUCTION
Etablissement Aquitaine Pharma
Avenue du Bearn 64320 IDRON

Importado e distribuído por:
Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda
Rodovia BR 040, s/nº, Km 37 - Areal - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ 33.051.491/0001-59
SAC 0800 021 8150

Sob o licenciamento de PIERRE FABRE

NAVELBINE® é uma marca comercial sob o nome de Pierre Fabre Médicament

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM 20/07/2009