

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NAVELBINE 20 mg capsule molli

NAVELBINE 30 mg capsule molli

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 20 mg di vinorelbine come tartrato

Ogni capsula molle contiene 30 mg di vinorelbine come tartrato

Eccipienti con effetti noti: etanolo, sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.

20 mg: capsule molli di colore marrone chiaro, contrassegnate N20

30 mg: capsule molli di colore rosa, contrassegnate N30

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Carcinoma mammario metastatico.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Pazienti adulti

- **In monoterapia**, la dose raccomandata è la seguente:

##### Prime tre somministrazioni

60 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea, in un'unica somministrazione settimanale.

##### Somministrazioni successive

Dopo la terza somministrazione si raccomanda di incrementare la dose di NAVELBINE capsule molli a 80 mg/m<sup>2</sup> in un'unica somministrazione settimanale, tranne in quei pazienti nei quali, durante le prime tre somministrazioni a 60 mg/m<sup>2</sup>, la conta dei neutrofili risulti inferiore a 500/mm<sup>3</sup> in un controllo o sia compresa tra 500 e 1.000/mm<sup>3</sup> in più di un controllo.

Conta dei neutrofili durante le prime 3 somministrazioni a 60 mg/m <sup>2</sup> /settimana	Neutrofili > 1.000	Neutrofili ≥500 e < 1.000 (1 episodio)	Neutrofili ≥500 e < 1.000 (2 episodi)	Neutrofili < 500
Dose raccomandata per la 4 <sup>a</sup> somministrazione	80	80	60	60

#### **Cambiamento della dose**

Se, prima di ogni somministrazione alla dose di 80 mg/m<sup>2</sup>, la conta dei neutrofili fosse inferiore a 500/mm<sup>3</sup> o in più di un controllo fosse compresa fra 500 e 1.000/mm<sup>3</sup>, la somministrazione deve essere ritardata fino al ritorno alla normalità ematologica e la dose deve essere ridotta da 80 a 60 mg/m<sup>2</sup> alla settimana durante le 3 somministrazioni successive.

Conta dei neutrofili dopo la 4 <sup>a</sup> somministrazione a 80	Neutrofili > 1.000	Neutrofili ≥500 e < 1.000	Neutrofili ≥500 e < 1.000	Neutrofili < 500
---	--------------------	---------------------------	---------------------------	------------------

mg/m <sup>2</sup> /settimana	(1 episodio)	(2 episodi)
Dose raccomandata per la somministrazione successiva	80	60

E' possibile incrementare nuovamente la dose da 60 a 80 mg/ m<sup>2</sup> alla settimana se non si riscontra una conta dei neutrofili inferiore a 500/mm<sup>3</sup>, o compresa tra 500 e 1.000/mm<sup>3</sup> in più di un controllo, nel corso delle 3 somministrazioni a 60 mg/m<sup>2</sup>, secondo quanto definito per le prime 3 somministrazioni.

- **Per i regimi combinati, la dose e lo schema posologico dovranno essere adattati al protocollo di trattamento.**

Sulla base degli studi clinici effettuati, la dose orale di 80 mg/m<sup>2</sup> è risultata corrispondente a 30 mg/m<sup>2</sup> della formulazione per via endovenosa e quella di 60 mg/m<sup>2</sup> os a 25 mg/m<sup>2</sup>/ev.

Questi dati hanno rappresentato la base per i regimi combinati che alternavano la forma iniettabile alla forma orale, migliorando i vantaggi per il paziente.

Per i regimi combinati la dose e lo schema posologico dovranno essere adattati al protocollo di trattamento.

Anche per pazienti con una superficie corporea  $\geq 2$  m<sup>2</sup> la dose totale non deve mai superare i 120 mg per settimana a 60 mg/m<sup>2</sup> e 160 mg per settimana a 80 mg/m<sup>2</sup>.

#### **Somministrazione**

NAVELBINE deve essere assunta rigorosamente per via orale.

Le capsule di NAVELBINE vanno assunte con un po' d'acqua, e non devono essere né masticate, né succhiate, né dissolte. Si raccomanda l'assunzione con un po' di cibo.

#### **Somministrazione a pazienti anziani**

Nell'esperienza clinica non si sono osservate differenze significative nella risposta di pazienti anziani, sebbene non si possa escludere una maggiore sensibilità in alcuni di questi pazienti. L'età non modifica la farmacocinetica di vinorelbine (vedere paragrafo 5.2).

#### **Somministrazione a bambini**

Poiché la sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state definite, l'utilizzo nei bambini non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

#### **Somministrazione a pazienti con insufficienza epatica**

NAVELBINE può essere somministrata ad una dose standard di 60 mg/m<sup>2</sup>/settimana in pazienti con patologia epatica lieve (bilirubina < 1,5 x ULN, e ALT e/o AST tra 1,5 e 2,5 x ULN). Nei pazienti con patologia epatica moderata (bilirubina da 1,5 a 3 x ULN, indipendentemente da ALT e AST), NAVELBINE deve essere somministrata alla dose di 50 mg/m<sup>2</sup>/settimana. La somministrazione di NAVELBINE a pazienti con grave patologia epatica non è raccomandata poiché in questa popolazione non ci sono dati sufficienti per determinare la farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza del prodotto medicinale (vedere paragrafi , 4.4, 5.2).

#### **Somministrazione a pazienti con insufficienza renale**

Dal punto di vista farmacocinetico, non esiste rationale per la riduzione della dose di NAVELBINE in pazienti con insufficienza renale grave, dato il basso livello di escrezione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Per la somministrazione di NAVELBINE si devono rispettare istruzioni specifiche (vedere paragrafo 6.6).

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota al principio attivo (vinorelbine), altri alcaloidi della vinca o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Patologie che influenzino l'assorbimento in maniera significativa.
- Pregressa resezione chirurgica significativa a livello dello stomaco e/o dell'intestino tenue.
- Conta dei neutrofili  $< 1.500/\text{mm}^3$  o presenza di gravi infezioni in corso o recenti (nelle ultime 2 settimane).
- Conta piastrinica  $< 100.000/\text{mm}^3$ .
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti che richiedono ossigenoterapia per lungo tempo.
- In combinazione con il vaccino contro la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.**

##### Avvertenze speciali

NAVELBINE deve essere prescritta da medici esperti nell'uso di chemioterapia con attrezzature per il monitoraggio dei farmaci citotossici.

Se il paziente dovesse per errore masticare o succhiare la capsula, il liquido è un irritante.

Procedere al risciacquo della bocca con acqua o preferibilmente con una normale soluzione salina.

Se la capsula risultasse tagliata o danneggiata il liquido contenuto è un irritante e pertanto può determinare lesioni in caso di contatto con la pelle, con le mucose o con gli occhi. Le capsule danneggiate non devono essere ingerite e devono essere riportate in farmacia o al medico per poter essere distrutte in modo appropriato.

In caso di contatto, lavarsi immediatamente con acqua o preferibilmente con una normale soluzione salina.

In caso di vomito entro poche ore dall'assunzione del farmaco, non ripetere mai la somministrazione di questa dose. Una terapia di supporto con antagonisti  $5\text{HT}_3$  (es. ondansetron, granisetron) può ridurre la comparsa di questo (vedere paragrafo 4.5).

NAVELBINE capsule molli è associata ad una maggiore incidenza di nausea/vomito rispetto alla formulazione endovenosa. È raccomandata una profilassi primaria con antiemetici.

Questo medicinale contiene sorbitolo, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere capsule di questo medicinale.

Questo medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcool), inferiori a 100 mg per dose.

Durante il trattamento si deve effettuare un rigoroso monitoraggio ematologico (determinazione dei livelli di emoglobina e conta di leucociti, neutrofili e piastrine il giorno di ogni nuova somministrazione).

Il dosaggio deve essere stabilito sulla base del quadro ematologico.

- In presenza di una conta di neutrofili inferiore a  $1.500/\text{mm}^3$  e/o di una conta piastrinica inferiore a  $100.000/\text{mm}^3$ , il trattamento deve essere ritardato fino a normalizzazione del quadro ematologico.
- Per incrementare la dose da 60 a 80  $\text{mg}/\text{m}^2$  alla settimana, dopo la terza somministrazione fare riferimento a quanto descritto nel paragrafo 4.2.
- Se durante la terapia alla dose di 80  $\text{mg}/\text{m}^2$ , si dovesse riscontrare ad un controllo ematologico una conta dei neutrofili inferiore a  $500/\text{mm}^3$ , o compresa tra 500 e  $1.000/\text{mm}^3$  in più di un controllo, non solo la somministrazione deve essere ritardata, ma anche ridotta a 60  $\text{mg}/\text{m}^2$  alla settimana. E' possibile incrementare nuovamente la dose da 60  $\text{mg}/\text{m}^2$  a 80  $\text{mg}/\text{m}^2$  alla settimana, facendo riferimento al paragrafo 4.2.

Durante studi clinici in cui il trattamento era iniziato con 80  $\text{mg}/\text{m}^2$ , alcuni pazienti hanno sviluppato complicanze legate ad una eccessiva neutropenia incluse quelle con uno scarso *performance status*. Si raccomanda pertanto di iniziare la terapia con 60  $\text{mg}/\text{m}^2$  e di aumentare ad 80  $\text{mg}/\text{m}^2$  se la dose è tollerata secondo quanto indicato nel paragrafo 4.2.

In presenza di segni o sintomi di infezione, si deve effettuare un accurato controllo del paziente.

##### Precauzioni d'impiego

- Si richiede particolare attenzione in caso di prescrizione a pazienti:
- con anamnesi positiva per cardiopatie ischemiche (vedere paragrafo 4.8)
- con uno scarso *performance status*.

NAVELBINE non deve essere somministrata in concomitanza con trattamenti radioterapici nel caso in cui il fegato sia uno degli obiettivi della radioterapia.

La somministrazione di questo prodotto è controindicata specificatamente in concomitanza con il vaccino per la febbre gialla e non ne è raccomandato l'uso in concomitanza con altri vaccini vivi attenuati.

Si deve porre particolare attenzione quando si associa NAVELBINE con farmaci forti inibitori o induttori del citocromo CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5) e l'associazione con fenitoina (come per tutti i citotossici) e con itraconazolo (come per tutti gli alcaloidi della vinca) non è raccomandata.

NAVELBINE orale è stata studiata in pazienti con patologia epatica alle seguenti dosi:

- 60 mg/m<sup>2</sup> in pazienti con patologia epatica lieve (bilirubina < 1,5 x ULN, e ALT e/o AST da 1,5 a 2,5 x ULN)
- 50 mg/m<sup>2</sup> in pazienti con patologia epatica moderata (bilirubina tra 1,5 e 3 x ULN, indipendentemente dai livelli di ALT e AST).

La sicurezza e la farmacocinetica della vinorelbine non cambiano in questi pazienti ai dosaggi testati.

NAVELBINE orale non è stata studiata in pazienti con patologia epatica grave, pertanto l'uso in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2, 5.2).

Dal punto di vista farmacocinetico, non esiste rationale per la riduzione della dose di NAVELBINE in pazienti con insufficienza renale, dato il basso livello di escrezione renale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### **Interazioni comuni a tutti i citotossici:**

A causa dell'aumento di rischio di trombosi in caso di patologia tumorale, è frequente l'impiego di un trattamento anticoagulante. La grande variabilità intra-individuale della coagulazione durante la malattia e l'eventualità di interazioni fra anticoagulanti orali e chemioterapia antitumorale richiedono, qualora si decidesse di trattare il paziente con anticoagulanti orali, un aumento della frequenza del monitoraggio dell'INR (International Normalized Ratio).

- Uso concomitante controindicato:  
Vaccino per la febbre gialla: rischio di malattia generalizzata da vaccino ad esito fatale.
- Uso concomitante non raccomandato:  
Vaccini vivi attenuati (per il vaccino per la febbre gialla, vedere l'uso concomitante controindicato): rischio di malattia da vaccino generalizzata, che può essere fatale. Questo rischio è aumentato in pazienti già immunodepressi per la loro malattia.  
Si raccomanda l'uso di un vaccino inattivato, se esiste (poliomielite).

Fenitoina: rischio di aggravamento delle convulsioni derivanti dalla riduzione dell'assorbimento intestinale di fenitoina causata dai farmaci citotossici o perdita di efficacia dei farmaci citotossici per l'aumentato metabolismo epatico causato dalla fenitoina.

- Uso concomitante da prendere in considerazione:  
Ciclosporina, tacrolimus: eccessiva immunodepressione con rischio di linfoproliferazione.

##### **Interazioni specifiche degli alcaloidi della vinca:**

- Uso concomitante non raccomandato:

Itraconazolo: aumento della neurotossicità degli alcaloidi della vinca, a causa della diminuzione del loro metabolismo epatico.

- Uso concomitante da considerare con attenzione:

Mitomicina C: aumento del rischio di broncospasma e dispnea, in rari casi è stata osservata una polmonite interstiziale.

Poiché gli alcaloidi della vinca sono noti come substrati per la glicoproteina-P, e dal momento che non esistono studi specifici, si deve usare cautela quando si associa NAVELBINE con forti modulatori di questo trasportatore di membrana.

#### **Interazioni specifiche della vinorelbine:**

La combinazione di NAVELBINE con altri farmaci con tossicità nota a livello del midollo osseo può aggravare gli effetti avversi mielodepressivi.

Non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica quando NAVELBINE viene somministrata insieme al cisplatino. Comunque, nel corso di terapia con NAVELBINE in combinazione con cisplatino, è stata riscontrata un'incidenza di granulocitopenia più alta di quella osservata con NAVELBINE in monoterapia.

Non è stata osservata nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa quando si associa NAVELBINE con diversi altri agenti chemioterapici (paclitaxel, docetaxel, capecitabina e ciclofosfamide somministrata per via orale).

Poiché il citocromo CYP3A4 è principalmente coinvolto nel metabolismo di vinorelbine, l'associazione con potenti inibitori di questo isoenzima (es. ketoconazolo, itraconazolo) può aumentare le concentrazioni plasmatiche di vinorelbine mentre la combinazione con potenti induttori di questo isoenzima (es. rifampicina, fenitoina) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di vinorelbine.

Farmaci antiemetici come gli antagonisti 5HT<sub>3</sub> (ondansetron, granisetron) non modificano la farmacocinetica di NAVELBINE capsule molli (vedere paragrafo 4.4).

Un aumento dell'incidenza della neutropenia di grado 3/4 è stato suggerito da uno studio clinico di fase I in cui vinorelbine somministrata per via endovenosa era stata associata a lapatinib. In questo studio la dose raccomandata di vinorelbine al giorno 1 e al giorno 8 era di 22,5 mg/m<sup>2</sup> in uno schema posologico di 3 settimane in associazione con una somministrazione giornaliera di 1.000 mg di lapatinib. Questo tipo di associazione deve essere somministrato con cautela.

Il cibo non modifica la farmacocinetica della vinorelbine.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Non ci sono sufficienti dati relativi all'uso di vinorelbine in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato embriotossicità e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati degli studi sugli animali e dell'azione farmacologica del medicinale vi è un potenziale rischio di anomalie embrionali e fetali.

Pertanto NAVELBINE non deve essere utilizzato durante la gravidanza, a meno che il beneficio individuale atteso superi chiaramente il rischio potenziale.

In caso di gravidanza durante il trattamento, la paziente deve essere informata dei rischi per il nascituro e deve essere monitorata attentamente. Deve essere considerata la possibilità di una consulenza genetica.

##### **Donne potenzialmente fertili**

Le donne potenzialmente fertili devono usare un efficace metodo contraccettivo durante il trattamento e fino a tre mesi dopo il trattamento.

**Allattamento:**

Non è noto se vinorelbine viene escreta nel latte materno.

L'escrezione di vinorelbine nel latte non è stata studiata negli animali da laboratorio. Non si può escludere un rischio per il neonato e pertanto l'allattamento con latte materno deve essere interrotto prima di iniziare la terapia con NAVELBINE (vedere paragrafo 4.3).

**Fertilità:**

Si consiglia agli uomini trattati con NAVELBINE di non procreare durante e per almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Prima del trattamento si deve consigliare la conservazione dello sperma, a causa della possibilità di infertilità irreversibile come conseguenza del trattamento con vinorelbine.

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari, ma sulla base del profilo farmacodinamico vinorelbine non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Comunque è necessario prestare cautela nei pazienti trattati con vinorelbine, tenendo in considerazione alcuni effetti indesiderati del farmaco (vedere paragrafo 4.8).

**4.8 Effetti indesiderati**

La frequenza globale degli effetti indesiderati è stata determinata dagli studi clinici effettuati su 316 pazienti (132 pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule e 184 pazienti con carcinoma mammario) che sono stati trattati con NAVELBINE secondo il regime posologico raccomandato (prime 3 somministrazioni a 60 mg/m<sup>2</sup>/settimana seguite da 80 mg/m<sup>2</sup>/settimana).

Le reazioni avverse segnalate sono riportate di seguito, in base alla Classificazione per Sistemi e Organi e alla frequenza.

Ulteriori reazioni avverse raccolte durante l'esperienza dopo la commercializzazione e dagli studi clinici sono state aggiunte, in accordo alla Classificazione MedDRA, con frequenza *Non nota*.

Le reazioni sono state descritte utilizzando i criteri comuni di tossicità NCI.

Molto comune	≥1/10
Comune	≥1/100, <1/10
Non comune	≥1/1.000, <1/100
Raro	≥1/10.000, <1/1.000
Molto raro	<1/10.000
Non nota	La frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili

**Effetti indesiderati riportati con NAVELBINE capsule molli:****Esperienza pre-marketing:**

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state: depressione del midollo osseo con neutropenia, anemia e trombocitopenia, tossicità gastrointestinale con nausea, vomito, diarrea, stomatite e stipsi. Stanchezza e febbre sono inoltre state segnalate molto comunemente.

**Esperienza post-marketing:**

NAVELBINE capsule molli è utilizzata in monoterapia o in combinazione con altri agenti chemioterapici quali cisplatino o capecitabina.

Le classi per sistemi e organi coinvolte più frequentemente durante l'esperienza post-marketing sono: "Patologie del sistema emolinfopoietico", "Patologie gastrointestinali" e "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione". Queste informazioni sono coerenti con l'esperienza pre-marketing.

- Infezioni ed infestazioni**

- Molto comuni:** Infezioni batteriche, virali o micotiche senza neutropenia a diversa localizzazione G1-4: 12,7%; G3-4: 4,4%
- Comuni:** Infezioni batteriche, virali o micotiche derivanti da depressione del midollo osseo e/o compromissione del sistema immunitario (infezioni da neutropenia) sono generalmente reversibili con un trattamento appropriato.  
Infezione da neutropenia: G3-4: 3,5%
- Non nota:** Sepsi neutropenica  
Setticemia complicata e a volte fatale  
Grave sepsi talvolta con altre insufficienze organiche  
Setticemia
- **Patologie del sistema emolinfopoietico**

**Molto comuni:** Depressione midollare che si manifesta principalmente in neutropenia G1-4: 71,5%; G3: 21,8%; G4: 25,9%, reversibile, e la tossicità è dose-limitante.  
Leucopenia G1-4: 70,6%; G3: 24,7%; G4: 6%,  
Anemia G1-4: 67,4%; G3-4: 3,8%,  
Trombocitopenia G1-2: 10,8%,

**Comuni:** Neutropenia G4 associata a febbre oltre i 38 °C, compresa neutropenia febbrile: 2,8%

**Non nota:** Trombocitopenia G3-4  
Pancitopenia
  - **Patologie endocrine**

**Non nota:** Secrezione inadeguata di ormone antidiuretico (SIADH)
  - **Disordini del metabolismo e della nutrizione:**

**Molto comuni:** Anoressia G 1-2: 34,5%; G 3-4: 4,1%.

**Non nota:** Grave iponatriemia
  - **Disturbi psichiatrici**

**Comuni:** Insonnia G1-2: 2,8%
  - **Patologie del sistema nervoso:**

**Molto comuni:** Disturbi neurosensoriali G1-2: 11,1% in genere limitati alla perdita dei riflessi tendinei e non frequentemente gravi.

**Comuni:** Disturbi neuromotori G1-4: 9,2%, G3-4: 1,3%  
Cefalea: G1-4: 4,1%, G3-4: 0,6%  
Capogiri: G1-4: 6%; G3-4: 0,6%  
Disturbi del gusto: G1-2: 3,8%

**Non comuni:** Atassia grado 3: 0,3%
  - **Patologie dell'occhio**

**Comuni:** Compromissione della visione G1-2: 1,3%
  - **Patologie cardiache**

**Non comuni:** Insufficienza cardiaca e disritmia cardiaca

**Non nota:** Infarto miocardico in pazienti con anamnesi di malattie cardiache o fattori di rischio cardiaco.
  - **Patologie vascolari**

**Comuni:** Ipertensione arteriosa G1-4: 2,5%; G3-4: 0,3%  
Ipotensione arteriosa G1-4: 2,2%; G3-4: 0,6%
  - **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

**Comuni:** Dispnea G1-4: 2,8%; G3-4: 0,3%

Tosse G1-2: 2,8%

- **Patologie gastrointestinali**

- Molto comuni:** Nausea G1-4: 74,7%; G3-4: 7,3%  
Vomito G1-4: 54,7%; G3-4: 6,3%; un trattamento di supporto (come setroni rali) può ridurre l'insorgenza di nausea e vomito.  
Diarrea: G1-4: 49,7%; G3-4: 5,7%  
Stomatite: G1-4: 10,4%; G3-4: 0,9%  
Dolore addominale: G1-4: 14,2%  
Stipsi: G1-4: 19%; G3-4: 0,9%. La prescrizione di lassativi può essere indicata in pazienti con anamnesi di stipsi e/o che hanno ricevuto un concomitante trattamento con morfina o morfinomimetici.  
Patologie gastriche: G1-4: 11,7%
- Comuni:** Esofagite: G1-3: 3,8%; G3: 0,3%  
Disfagia: G1-2: 2,3%
- Non comuni:** Ileo paralitico G3-4: 0,9% (fatale eccezionalmente). Il trattamento può essere ripreso dopo il recupero della normale motilità intestinale.
- Non nota:** Sanguinamento gastrointestinale

- **Patologie epatobiliari**

- Comuni:** Patologie epatiche G1-2: 1,3%
- Non nota:** Aumento transitorio dei test di funzionalità epatica

- **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:**

- Molto comuni:** Alopecia generalmente di natura lieve G1-2: 29,4%
- Comuni:** Reazioni cutanee G1-2: 5,7%

- **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

- Comuni:** Artralgia, compreso il dolore della mascella.  
Mialgia G1-4: 7%, G3-4: 0,3%

- **Patologie renali e urinarie**

- Comuni:** Disuria G1-2: 1,6%  
Altri sintomi genito-urinari: G1-2: 1,9%

- **Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione**

- Molto comuni:** Affaticamento/malessere G1-4: 36,7%; G3-4: 8,5%  
Febbre: G1-4: 13,0%, G3-4: 12,1%
- Comuni:** Dolore, compreso quello in sede tumorale G1-4: 3,8%, G3-4: 0,6%  
Brividi: G1-2: 3,8%

- **Esami diagnostici**

- Molto comuni:** Calo ponderale G1-4: 25%, G3-4: 0,3%
- Comuni:** Guadagno ponderale G1-2: 1,3%

Per la formulazione endovena di Navelbine sono stati riportati i seguenti eventi avversi aggiuntivi: reazioni allergiche sistemiche, parestesia grave, debolezza agli arti inferiori, , alterazioni del battito cardiaco, arrossamento, estremità fredde, collasso, angina pectoris, broncospasmo, pneumopatia interstiziale, pancreatite, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare .

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.



## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

Il sovradosaggio con capsule molli potrebbe dar luogo a ipoplasia midollare, che può essere a volte associata a infezione, febbre, ileo paralitico e disturbi epatici.

### Procedura di emergenza

Se il medico lo ritiene necessario, andrebbe instaurato un trattamento di supporto con trasfusioni di sangue, fattori di crescita e terapia antibiotica ad ampio spettro. Si raccomanda un attento monitoraggio della funzione epatica.

### Antidoto

Non si conosce alcun antidoto per il sovradosaggio di NAVELBINE.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: alcaloidi della vinca ed analoghi.

Codice ATC: L01CA04

#### Meccanismo d'azione

Navelbine è un farmaco antineoplastico della famiglia degli alcaloidi della vinca, ma diversamente da tutti gli altri alcaloidi della vinca, il nucleo catarantico di vinorelbine è stato strutturalmente modificato. A livello molecolare essa agisce sull'equilibrio dinamico della tubulina nell'apparato microtubulare della cellula. Inibisce la polimerizzazione della tubulina e si lega di preferenza ai microtubuli mitotici e solo ad alte concentrazioni altera i microtubuli assonali. Il suo potere spiralizzante sulla tubulina è inferiore a quello della vincristina.

NAVELBINE blocca la mitosi in fase G2 + M e provoca la morte cellulare in interfase o durante la successiva mitosi.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Navelbine nei pazienti pediatrici non sono state definite. I dati clinici di due studi di Fase II a braccio singolo condotti utilizzando vinorelbine per via endovenosa a dosi da 30 a 33,75 mg/m<sup>2</sup> al D1 e al D8, somministrata ogni 3 settimane o una volta alla settimana per 6 settimane ogni 8 settimane, in 33 e 46 pazienti pediatrici, rispettivamente, affetti da tumori solidi ricorrenti, tra cui rhabdomyosarcoma, altri sarcomi dei tessuti molli, sarcoma di Ewing, liposarcoma, sarcoma sinoviale, fibrosarcoma, tumore del sistema nervoso centrale, osteosarcoma, neuroblastoma, non hanno mostrato una significativa attività clinica. Il profilo di tossicità è stato simile a quello riportato nei pazienti adulti (vedere paragrafo 4.2).

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici di vinorelbine sono stati valutati nel sangue.

#### **Assorbimento**

Dopo somministrazione orale, NAVELBINE è rapidamente assorbita e il T<sub>max</sub> viene raggiunto fra 1,5 e 3 ore con una concentrazione ematica massima (C<sub>max</sub>) di circa 130 ng/ml alla dose di 80 mg/m<sup>2</sup>.

La biodisponibilità assoluta è di circa il 40% senza alcuna modifica in seguito ad assunzione concomitante di cibo.

La somministrazione orale di vinorelbine alla dose di 60 e 80 mg/m<sup>2</sup> produce un'esposizione ematica paragonabile a quella ottenuta con la somministrazione endovenosa rispettivamente di 25 e 30 mg/m<sup>2</sup>.

L'esposizione ematica alla vinorelbine aumenta proporzionalmente con la dose fino a 100 mg/m<sup>2</sup>.

La variabilità interindividuale dell'esposizione è simile dopo somministrazione per via orale e endovenosa.

#### **Distribuzione**

Il volume di distribuzione allo stato stazionario è ampio, in media 21,2 L.kg<sup>-1</sup> (range: 7,5 – 39,7 L.kg<sup>-1</sup>) e indica un'ampia distribuzione nei tessuti .

Il legame con le proteine plasmatiche è debole (13,5%), mentre vinorelbine ha un alto legame con le cellule del sangue, specialmente con le piastrine (78%).

Si è osservata una significativa captazione di vinorelbine nel polmone, come risulta da biopsie polmonari che mostrano concentrazioni fino a 300 volte superiori a quelle sieriche. Non è stata evidenziata vinorelbine nel sistema nervoso centrale.

### **Metabolismo**

Tutti i metaboliti di vinorelbine vengono formati dall'isoforma CYP3A4 del citocromo P450, ad eccezione del 4-O-deacetilvinorelbine probabilmente trasformata da carbossilesterasi. Il 4-O-deacetilvinorelbine è il principale e l'unico metabolita attivo osservato nel sangue.

Non è stato evidenziato nessun composto solfo o glucurono-coniugato.

### **Eliminazione**

L'emivita terminale media di vinorelbine è di circa 40 ore. La clearance ematica è alta, simile al flusso ematico epatico, ed è 0,72 L/h/Kg (range: 0,32-1,26 L/h/kg).

L'eliminazione renale è bassa (< 5% della dose somministrata) e consiste principalmente in prodotto immodificato. L'escrezione biliare è la principale via di eliminazione sia di vinorelbine immodificata, che è il principale composto di recupero, sia dei suoi metaboliti.

### **Speciali gruppi di pazienti**

#### ***Insufficienza renale ed epatica***

Gli effetti di alterazioni renali sulla farmacocinetica di vinorelbine non sono stati studiati. Tuttavia non è indicata una riduzione della dose in presenza di insufficienza renale, a causa della modesta eliminazione renale di vinorelbine.

La farmacocinetica di vinorelbine somministrata per via orale non è modificata in seguito alla somministrazione di 60 mg/m<sup>2</sup> in pazienti con patologia epatica lieve (bilirubina < 1,5xULN, e ALT e/o AST da 1,5 a 2,5 x ULN) e di 50 mg/m<sup>2</sup> in pazienti con insufficienza epatica moderata (bilirubina da 1,5 a 3 x ULN, qualunque siano i livelli di ALT e AST). Non sono disponibili dati relativi a pazienti con patologia epatica grave, pertanto il trattamento con NAVELBINE non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.4).

#### ***Pazienti anziani***

Uno studio con vinorelbine per via orale in pazienti anziani (≥ 70 anni) con carcinoma polmonare non a piccole cellule ha dimostrato che la farmacocinetica di vinorelbine non è influenzata dall'età. Comunque, poiché i pazienti anziani sono deboli, si deve usare cautela quando si aumenta la dose di NAVELBINE capsule molli (vedere paragrafo 4.2).

#### ***Correlazione farmacocinetica /farmacodinamica***

E' stata osservata una correlazione diretta tra esposizione ematica e diminuzione dei valori di leucociti o di polimorfonucleati.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Vinorelbine induce danni ai cromosomi, ma non è mutagena al Test di Ames.

Si presume che vinorelbine possa causare effetti mutageni nell'uomo (induzione di aneuploidia e poliploidia).

Nell'animale, in studi di tossicità riproduttiva, vinorelbine è risultata embrio-feto-letale e teratogena.

Alle dosi massime tollerate nel cane non si sono evidenziati effetti emodinamici imputabili a vinorelbine, mentre si sono osservati alcuni disturbi minori e non significativi della ripolarizzazione, come con altri alcaloidi della vinca. In primati trattati con dosi ripetute di vinorelbine per più di 39 settimane, non si sono osservati effetti sul sistema cardiovascolare.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Soluzione di riempimento:* etanolo anidro, acqua depurata, glicerolo, macrogol 400

*Capsula:* gelatina, glicerolo 85%, anidrisorb 85/70 (contiene D-sorbitolo e 1,4-sorbitani), agenti coloranti E171 e E172 (rosso e/o giallo a seconda del dosaggio), trigliceridi a catena media, PHOSAL 53 MCT (fosfatidilcolina, gliceridi, etanolo).

Inchiostro commestibile (E120, ipromellosa, propilenglicole).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità.

Il periodo di validità del prodotto a confezione integra è di 3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.

Conservare a 2°C - 8°C (in frigorifero). Conservare nell'imballo originale sigillato.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister "peel-push" in PVC/PVDC/ alluminio.

Contenuto dell'astuccio: 1 capsula.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Per aprire il contenitore:

1. Tagliare il blister lungo la linea nera tratteggiata.
2. Staccare il sottile foglio di plastica.
3. Spingere la capsula attraverso il foglio di alluminio.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
PIERRE FABRE PHARMA S.R.L. - Via G. Washington, 70 - 20146 Milano - ITALIA

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
NAVELBINE 20 mg capsule molli, 1 capsula: A.I.C. n. 027865106  
NAVELBINE 30 mg capsule molli, 1 capsula: A.I.C. n. 027865118

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
Agosto 2001 / Giugno 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NAVELBINE 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo	FORMULAZIONE	
	10 mg/1ml	50 mg/5 ml
vinorelbine tartrato (mg)	13.85	69.25
pari a vinorelbine (INN) base (mg)	10.00	50.00

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

NAVELBINE è una soluzione trasparente, da incolore a giallino pallido con pH compreso fra 3.3 e 3.8.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Carcinoma mammario metastatico.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Esclusivamente per somministrazione endovenosa dopo idonea diluizione.

La somministrazione intratecale di NAVELBINE può essere fatale.

Istruzioni per l'uso e la manipolazione: vedere paragrafo 6.6.

Si raccomanda di somministrare NAVELBINE con infusione di 6-10 minuti dopo diluizione in 20-50 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio al 5%.

La somministrazione deve essere sempre seguita da un lavaggio della vena con almeno 250 ml di soluzione isotonica.

#### Carcinoma polmonare non a piccole cellule e carcinoma mammario metastatico

In monoterapia la dose raccomandata è di 25-30 mg/m<sup>2</sup> in un'unica somministrazione settimanale.

In polichemioterapia la dose raccomandata (25-30 mg/m<sup>2</sup>) viene normalmente mantenuta mentre viene ridotta la frequenza di somministrazione, ad esempio ai giorni 1 e 5 ogni 3 settimane o ai giorni 1 e 8 ogni 3 settimane, in accordo con il protocollo di trattamento.

#### **Utilizzo in pazienti anziani:**

Nell'esperienza clinica non si sono osservate differenze significative nei pazienti anziani (riguardo al tasso di risposta), ma non si può escludere una maggiore sensibilità in alcuni di questi pazienti. L'età non modifica la farmacocinetica di vinorelbine (vedere paragrafo 5.2).

#### **Utilizzo in pazienti con insufficienza epatica:**

La farmacocinetica di NAVELBINE non è modificata in pazienti con moderata o grave insufficienza epatica (bilirubina > 2xUNL e/o transaminasi > 5xUNL). Ciononostante come misura precauzionale si raccomanda di ridurre la dose a 20 mg/m<sup>2</sup> e di monitorare con attenzione i parametri ematologici in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### **Utilizzo in pazienti con insufficienza renale:**

12

12

Dal punto di vista farmacocinetico non esiste rationale per la riduzione della dose di NAVELBINE in pazienti con insufficienza renale, dato il basso livello di escrezione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### **Utilizzo nei bambini:**

Poiché la sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state definite, l'utilizzo nei bambini non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota al principio attivo (vinorelbine), altri alcaloidi della vinca o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Conta neutrofili  $< 1.500/\text{mm}^3$  o gravi infezioni in corso o recenti (nelle ultime 2 settimane).
- Conta piastrinica  $< 100.000/\text{mm}^3$ .
- In combinazione con il vaccino per la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Avvertenze speciali

NAVELBINE deve essere usata sotto la supervisione di un medico esperto in chemioterapia antitumorale.

Poiché l'inibizione del sistema ematopoietico è il rischio principale legato all'uso di NAVELBINE, un rigoroso controllo ematologico deve essere effettuato durante il trattamento (nella stessa giornata di ogni nuova somministrazione, determinare tasso di emoglobina, conta di leucociti, neutrofili e piastrine).

La reazione avversa limitante la dose è principalmente la neutropenia. Questo effetto non è cumulativo, raggiunge il nadir tra i 7 ed i 14 giorni dopo la somministrazione ed è rapidamente reversibile in 5-7 giorni. In caso di conta dei neutrofili minore di  $1.500/\text{mm}^3$  e/o di conta piastrinica inferiore a  $100.000/\text{mm}^3$ , il trattamento deve essere ritardato fino a normalizzazione del quadro ematologico.

In presenza di segni o sintomi di infezione, si deve effettuare un accurato controllo del paziente.

#### Precauzioni d'impiego

Si richiede particolare attenzione nel caso in cui la terapia sia somministrata a pazienti con anamnesi di cardiopatia ischemica (vedere paragrafo 4.8).

La farmacocinetica di NAVELBINE non è modificata in pazienti con moderata o grave insufficienza epatica. Per l'adattamento del dosaggio in questo specifico gruppo di pazienti, vedere paragrafo 4.2.

Non sussiste alcun rationale farmacocinetico per la riduzione della dose di NAVELBINE in pazienti con insufficienza renale, dato il basso livello di escrezione renale (vedere paragrafo 4.2).

NAVELBINE non deve essere somministrata in concomitanza con radioterapia nel caso in cui il campo di trattamento includa il fegato.

Questo prodotto è controindicato specificatamente in concomitanza con il vaccino per la febbre gialla e non ne è raccomandato l'uso in concomitanza con altri vaccini vivi attenuati.

Si deve porre particolare attenzione quando si associa NAVELBINE con farmaci forti inibitori o induttori del citocromo CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5 - Interazioni specifiche di vinorelbine) e l'associazione con fenitoina (come per tutti i citotossici) e con itraconazolo (come per tutti gli alcaloidi della vinca) non è raccomandata.

Evitare accuratamente ogni contatto con gli occhi: se il contatto avviene con il prodotto sotto pressione c'è il rischio di grave irritazione e ulcerazione della cornea. In caso di contatto con gli occhi, praticare immediatamente un lavaggio abbondante con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).

La malattia polmonare interstiziale è stata riportata più frequentemente nella popolazione giapponese. Si deve fare particolare attenzione con questa specifica popolazione.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### *Interazioni comuni a tutti i citotossici:*

A causa dell'aumento di rischio di trombosi in caso di patologia tumorale, è frequente l'impiego di un trattamento anticoagulante. La grande variabilità intra-individuale della coagulazione durante la malattia e l'eventualità di interazioni fra anticoagulanti orali e chemioterapia antitumorale richiedono, qualora si decidesse di trattare il paziente con anticoagulanti orali, un aumento della frequenza del monitoraggio dell'INR (International Normalized Ratio).

- Uso concomitante controindicato:  
Vaccino per la febbre gialla: rischio di malattia generalizzata da vaccino ad esito fatale (vedere paragrafo 4.3).
- Uso concomitante non raccomandato:  
Vaccini vivi attenuati (per il vaccino per la febbre gialla, vedere l'uso concomitante controindicato): rischio di malattia da vaccino generalizzata, che può essere fatale. Questo rischio è aumentato in pazienti già immunodepressi per la loro malattia. Si raccomanda l'uso di un vaccino inattivato, se esiste (poliomielite) (vedere paragrafo 4.4).

Fenitoina: rischio di aggravamento delle convulsioni derivanti dalla riduzione dell'assorbimento intestinale di fenitoina causata dai farmaci citotossici o perdita di efficacia dei farmaci citotossici per l'aumentato metabolismo epatico causato dalla fenitoina.

- Uso concomitante da prendere in considerazione:  
Ciclosporina, tacrolimus: eccessiva immunodepressione con rischio di linfoproliferazione.

##### ***Interazioni specifiche degli alcaloidi della vinca:***

- Uso concomitante non raccomandato:  
Itraconazolo: aumento della neurotossicità degli alcaloidi della vinca, a causa della diminuzione del loro metabolismo epatico.
- Uso concomitante da considerare con attenzione:  
Mitomicina C: aumento del rischio di broncospasmo e dispnea, in rari casi si è osservata polmonite interstiziale.  
Poiché gli alcaloidi della vinca sono noti come substrati per la glicoproteina P e dal momento che non esistono studi specifici, si deve usare particolare cautela quando NAVELBINE viene associata con forti modulatori di questo trasportatore di membrana.

##### ***Interazioni specifiche di vinorelbine:***

- La combinazione di NAVELBINE con altri farmaci con tossicità nota a livello del midollo osseo può aggravare gli effetti avversi mielodepressivi.

- Poiché il citocromo CYP3A4 è principalmente coinvolto nel metabolismo di vinorelbine, l'associazione con potenti inibitori di questo isoenzima (es. ketoconazolo, itraconazolo) può aumentare le concentrazioni plasmatiche di vinorelbine, mentre la combinazione con potenti induttori di questo isoenzima (es. rifampicina, fenitoina) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di vinorelbine.
- L'associazione NAVELBINE-cisplatino per diversi cicli di trattamento non mostra alcuna interazione reciproca nei parametri farmacocinetici. Comunque, nel corso di terapia con NAVELBINE in combinazione con cisplatino, è stata riscontrata un'incidenza di granulocitopenia più alta di quella osservata con NAVELBINE in monoterapia.

Un aumento dell'incidenza della neutropenia di grado 3/4 è stato suggerito da uno studio clinico di fase I in cui vinorelbine somministrato per via endovenosa era stata associata a lapatinib. In questo studio la dose raccomandata di vinorelbine al giorno 1 e al giorno 8 era di 22,5 mg/m<sup>2</sup> in uno schema posologico di 3 settimane in associazione con una somministrazione giornaliera di 1.000 mg di lapatinib. Questo tipo di associazione deve essere somministrato con cautela.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### **Gravidanza:**

Non ci sono sufficienti dati relativi all'uso di vinorelbine in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato embriotossicità e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati degli studi sugli animali e dell'azione farmacologica del medicinale vi è un potenziale rischio di anomalie embrionali e fetali.

Pertanto NAVELBINE non deve essere utilizzato durante la gravidanza, a meno che il beneficio individuale atteso superi chiaramente il rischio potenziale.

In caso di gravidanza durante il trattamento la paziente deve essere informata dei rischi per il nascituro e deve essere monitorata attentamente. Deve essere considerata la possibilità di una consulenza genetica.

##### **Donne potenzialmente fertili:**

Le donne potenzialmente fertili devono usare un efficace metodo contraccettivo durante il trattamento e fino a tre mesi dopo il trattamento.

##### **Allattamento:**

Non è noto se vinorelbine venga escreto nel latte materno. L'escrezione di vinorelbine nel latte non è stata studiata negli animali da laboratorio. Non si può escludere un rischio per il neonato e pertanto l'allattamento deve essere interrotto prima di iniziare la terapia con NAVELBINE (vedere paragrafo 4.3).

##### **Fertilità:**

Si consiglia agli uomini trattati con NAVELBINE di non procreare durante e per almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento. Prima del trattamento si deve consigliare di conservare lo sperma, a causa della possibilità di una infertilità irreversibile come conseguenza del trattamento con vinorelbine.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari, ma sulla base del profilo farmacodinamico vinorelbine non altera la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Comunque è necessario prestare cautela nei pazienti trattati con vinorelbine, tenendo in considerazione alcuni effetti indesiderati del farmaco.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate in più di un caso isolato sono elencate di seguito, in base alla Classificazione per Sistemi e Organi e alla frequenza. *Le frequenze sono definite come: molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comuni (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rari (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e molto rari ( $< 1/10.000$ ), in accordo alla convenzione MedDRA sulla frequenza ed alla Classificazione per Sistemi e Organi.*

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate sono: depressione del midollo osseo con neutropenia, anemia, disturbi neurologici, tossicità gastrointestinale con nausea, vomito, stomatite e stitichezza, aumenti transitori dei test di funzionalità epatica, alopecia e flebite locale.

Ulteriori reazioni avverse raccolte durante l'esperienza dopo la commercializzazione e dagli studi clinici sono state aggiunte, in accordo alla Classificazione MedDRA, con frequenza *Non nota*.

#### **Informazioni dettagliate sulle reazioni avverse:**

Le reazioni sono descritte utilizzando la classificazione WHO (grado 1=G1; grado 2=G2; grado 3=G3; grado 4=G4; grado 1-4= G 1-4; grado 1-2=G1-2; grado 3-4=G3-4).

#### • **Infezioni ed infestazioni**

**Comuni:** - Infezioni batteriche, virali o fungine a diversa localizzazione (respiratoria, urinaria, tratto gastrointestinale, etc.) di intensità da lieve a moderata e di solito reversibili con un appropriato trattamento.

**Non comuni:** - Grave sepsi talvolta con altre insufficienze organiche.  
- Setticemia.

**Molto rari:** - Setticemia complicata e talvolta fatale.

**Non nota:** - Sepsi neutropenia  
- Infezione neutropenica G3-4.

#### • **Patologie del sistema emolinfopoietico**

**Molto comuni:** - Depressione midollare che si manifesta principalmente come neutropenia (G3: 24,3%; G4: 27,8% ) reversibile in 5-7 giorni e non cumulabile nel tempo.  
- Anemia (G3-4: 7,4%).

**Comuni:** - Trombocitopenia (G3-4: 2,5%) può manifestarsi ma raramente di intensità grave.

**Non nota:** - Neutropenia febbrile  
- Pancitopenia  
- Leucopenia G1-4

#### • **Disturbi del sistema immunitario**

**Non nota:** - Reazioni allergiche sistemiche come anafilassi, shock anafilattico o reazione di tipo anafilattoide.

#### • **Patologie endocrine**

**Non nota:** - Secrezione inadeguata di ormone antidiuretico (SIADH).

#### • **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

**Rari:** - Grave iponatriemia.

**Non nota:** - Anoressia.

#### • **Patologie del sistema nervoso**

**Molto comuni:** - Disturbi neurologici che includono la perdita dei riflessi osteotendinei profondi (G3-4: 2,7%).

- Dopo trattamenti prolungati è stata riportata debolezza agli arti inferiori.

**Non comuni:** - Lo sviluppo di gravi parestesie con sintomatologia sensoriale e motoria è infrequente.

Questi effetti sono generalmente reversibili.

**Non nota:** - Cefalea  
- Capogiri  
- Atassia

#### • **Patologie cardiache**

**Rari:** - Cardiopatia ischemica (angina pectoris, infarto miocardico a volte fatale).

**Molto rari:** - Tachicardia, palpitazioni e disturbi del ritmo cardiaco.

**Non nota:** - Insufficienza cardiaca



- **Patologie vascolari**  
**Non comuni:** - Ipotensione arteriosa, ipertensione arteriosa, rossore e freddo alle estremità.  
**Rari:** - Grave ipotensione, collasso.
- **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**  
**Non comuni:** - Dispnea e broncospasmo possono manifestarsi in associazione al trattamento con NAVELBINE, così come con altri alcaloidi della vinca.  
**Rari:** - E' stata riportata pneumopatia interstiziale a volte fatale.  
**Non nota:** - Tosse G1-2
- **Patologie gastrointestinali**  
**Molto comuni:** - Stomatiti (G1-4: 15% con NAVELBINE in monoterapia).  
- Nausea e vomito (G 1-2: 30,4% e G3-4: 2,2%). Una terapia con antiemetici può ridurre la comparsa.  
- La stipsi è il sintomo principale (G3-4: 2,7%) che raramente progredisce fino ad ileo paralitico con NAVELBINE in monoterapia e (G3-4: 4,1%) con la combinazione di NAVELBINE e altri agenti chemioterapici.  
**Comuni:** - Può comparire diarrea di norma da lieve a moderata.  
**Rari:** - Ileo paralitico, il trattamento può essere ricominciato dopo il recupero della normale funzionalità intestinale.  
- E' stata riportata pancreatite.  
**Non nota:** - Sanguinamento gastrointestinale  
- Grave diarrea  
- Dolore addominale
- **Patologie epatobiliari**  
**Molto comuni:** - Sono stati riportati aumenti transitori dei test di funzionalità epatica (G 1-2) senza sintomatologia clinica (SGOT in 27,6% e SGPT in 29,3%).  
**Non nota:** - Patologia epatica
- **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**  
**Molto comuni:** - Può manifestarsi alopecia, di solito di natura lieve (G3-4: 4,1% con NAVELBINE in monoterapia).  
**Rari:** - Sono state riportate reazioni cutanee generalizzate con NAVELBINE.  
**Non nota:** - Sindrome da eritrodissiestesia palmo-plantare.
- **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**  
**Comuni:** - Artralgia inclusi dolori mascellari e mialgia.
- **Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione**  
**Molto comuni:** - Reazioni nel sito d'iniezione quali eritema, dolore urticante, decolorazione della vena, flebiti locali (G3-4: 3,7% con NAVELBINE in monoterapia).  
**Comuni:** - Astenia, affaticamento, febbre, dolori in diverse sedi inclusi dolori al petto e in sede tumorale sono comparsi in pazienti in trattamento con NAVELBINE.  
**Rari:** - Si è osservata necrosi locale. L'accurato posizionamento dell'ago o del catetere e l'infusione in bolo seguita da un lavaggio abbondante della vena possono ridurre questi effetti.  
**Non nota:** - Brividi G1-2
- **Esami diagnostici**  
**Non nota:** - Calo ponderale

Per la formulazione orale di Navelbine sono stati riportati i seguenti eventi avversi aggiuntivi: disordini neuromotori, disordini del gusto, deficit visivo, insonnia, disfagia, esofagite, aumento di peso, disuria, altri sintomi genito-urinari.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi

Il sovradosaggio con NAVELBINE potrebbe dar luogo a ipoplasia midollare, che può essere a volte associata a infezione, febbre e ileo paralitico.

#### Procedura di emergenza

Deve essere istituito, secondo il giudizio del medico, un trattamento generale di supporto con trasfusioni di sangue, fattori di crescita e terapia con antibiotici ad ampio spettro a discrezione del medico.

#### Antidoto

Non è noto alcun antidoto in caso di sovradosaggio di NAVELBINE.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

Codice ATC: L01C A04: (alcaloidi della vinca ed analoghi)

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

NAVELBINE è un farmaco antineoplastico della famiglia degli alcaloidi della vinca, ma diversamente da tutti gli altri alcaloidi della vinca, il nucleo catarantinico di vinorelbine è stato strutturalmente modificato. A livello molecolare essa agisce sull'equilibrio dinamico della tubulina nell'apparato microtubulare della cellula. Inibisce la polimerizzazione della tubulina e si lega di preferenza ai microtubuli mitotici e solo ad alte concentrazioni altera i microtubuli assonali. Il suo potere spiralizzante sulla tubulina è inferiore a quello della vincristina.

NAVELBINE blocca la mitosi in fase G2 + M e provoca la morte cellulare in interfase o durante la successiva mitosi.

La sicurezza e l'efficacia di NAVELBINE nei pazienti pediatrici non sono state definite. I dati clinici di due studi di Fase II a braccio singolo condotti utilizzando vinorelbine per via endovenosa a dosi da 30 a 33,75 mg/m<sup>2</sup> al D1 e al D8, somministrata ogni 3 settimane o una volta alla settimana per 6 settimane ogni 8 settimane, in 33 e 46 pazienti pediatrici, rispettivamente, affetti da tumori solidi ricorrenti, tra cui rhabdomyosarcoma, altri sarcomi dei tessuti molli, sarcoma di Ewing, liposarcoma, sarcoma sinoviale, fibrosarcoma, tumore del sistema nervoso centrale, osteosarcoma, neuroblastoma, non hanno mostrato una significativa attività clinica. Il profilo di tossicità è stato simile a quello riportato nei pazienti adulti (vedere paragrafo 4.2).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I parametri farmacocinetici di vinorelbine sono stati valutati nel sangue.

La farmacocinetica di vinorelbine somministrata per infusione endovenosa è risultata lineare fino alla dose di 45 mg/m<sup>2</sup> e il profilo nel tempo delle concentrazioni ematiche mostra un'eliminazione tri-esponenziale.

#### **Distribuzione**

Il volume di distribuzione allo stato di equilibrio è ampio, in media 21,2 L/kg (intervallo: 7,5-39,7 L/Kg) e indica un'estesa distribuzione nei tessuti.

Il legame con le proteine plasmatiche è basso (13,5%). Tuttavia vinorelbine ha un alto legame con le cellule del sangue, specialmente con le piastrine (78%).

Si è riscontrata una significativa captazione di vinorelbine nei polmoni, come risulta da biopsie chirurgiche polmonari, che mostrano concentrazioni fino a 300 volte superiori alle concentrazioni sieriche. Non è stata evidenziata vinorelbine nel sistema nervoso centrale.

### ***Metabolismo***

Tutti i metaboliti di vinorelbine sono formati dall'isoforma CYP 3A4 del citocromo P450 ad eccezione del 4-O-deacetilvinorelbine probabilmente trasformato da carbossilesterasi. Il 4-O-deacetilvinorelbine è il principale metabolita riscontrato a livello ematico ed è l'unico attivo. Nessun composto solfo o glucurono-coniugato è stato evidenziato.

### ***Eliminazione***

L'emivita terminale media di vinorelbine è di circa 40 ore. La clearance ematica è alta, simile al flusso ematico epatico, ed è in media di 0,72 L/h/kg (range: 0,32-1,26 L/h/kg).

L'eliminazione renale è bassa (<20% della dose somministrata per via endovenosa) e consiste principalmente in vinorelbine immodificata. L'escrezione biliare è la principale via di eliminazione sia di vinorelbine immodificata, principale prodotto di recupero, sia dei suoi metaboliti.

### ***Gruppi speciali di pazienti***

#### ***Compromissione renale ed epatica***

Gli effetti di alterazioni renali sulla distribuzione di vinorelbine non sono stati studiati, tuttavia non è indicata una riduzione della dose in presenza di insufficienza renale, a causa della modesta eliminazione renale di vinorelbine.

Un primo studio ha valutato gli effetti dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di vinorelbine. Lo studio, condotto in pazienti con metastasi epatiche da tumore della mammella, ha mostrato che una variazione della clearance media di vinorelbine si osserva solo quando la lesione coinvolge più del 75% del parenchima epatico.

Uno studio farmacocinetico di fase I, corretto per dose, è stato condotto in pazienti neoplastici con insufficienza epatica: 6 pazienti con insufficienza di grado moderato (bilirubina  $\leq 2$  x UNL e transaminasi  $\leq 5$  x UNL) sono stati trattati con dosi fino a 25 mg/m<sup>2</sup> e 8 pazienti con insufficienza severa (bilirubina  $> 2$  x UNL e/o transaminasi  $> 5$  x UNL) sono stati trattati con dosi fino a 20 mg/m<sup>2</sup>. La clearance totale media in questi due sottogruppi di pazienti è risultata simile a quella osservata in pazienti con normale funzionalità epatica. Pertanto la farmacocinetica di vinorelbine non si modifica in pazienti con insufficienza epatica moderata o grave. Tuttavia come misura precauzionale, si raccomanda di ridurre la dose a 20 mg/m<sup>2</sup>, e di monitorare con attenzione i parametri ematologici in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### ***Pazienti anziani***

Uno studio con NAVELBINE in pazienti anziani ( $\geq 70$  anni) con carcinoma polmonare non a piccole cellule ha dimostrato che la farmacocinetica di vinorelbine non è influenzata dall'età. Comunque, poiché i pazienti anziani sono deboli, si deve usare cautela quando si aumenta la dose di NAVELBINE (vedere paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione).

#### ***Correlazione farmacocinetica /farmacodinamica***

E' stata osservata una correlazione diretta tra esposizione ematica e diminuzione dei valori di leucociti o di polimorfonucleati.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Vinorelbine induce danni ai cromosomi, ma non è mutagena al Test di Ames.

Si presume che NAVELBINE possa causare effetti mutageni nell'uomo (induzione di aneuploidia e poliploidia).

Nell'animale, in studi di tossicità riproduttiva, NAVELBINE è risultata embrio-feto-letale e teratogena.

Alle dosi massime tollerate nel cane non si sono evidenziati effetti emodinamici imputabili a vinorelbine, mentre si sono osservati alcuni disturbi minori e non significativi della ripolarizzazione, come con altri alcaloidi della vinca. In primati trattati per più di 39 settimane, con dosi ripetute di NAVELBINE non si sono osservati effetti sul sistema cardiovascolare.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazione iniettabile

### **6.2 Incompatibilità**

NAVELBINE non deve essere diluita in soluzioni alcaline (rischio di precipitazione).

Questo prodotto non deve essere miscelato con altri medicinali, ad esclusione di quelli elencati al paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

La validità del prodotto a confezionamento integro è di 3 anni.

Dopo diluizione in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o in soluzione iniettabile di glucosio al 5%, la stabilità chimico-fisica di NAVELBINE è stata dimostrata per 8 giorni a temperatura ambiente (+ 20° C ± 5° C) o in frigorifero (tra +2 °C e +8 °C) al riparo dalla luce, in contenitori di vetro, PVC e in sacche di vinile acetato.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto dovrebbe essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione della soluzione pronta per l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero normalmente superare le 24 ore a 2°C-8°C, a meno che la preparazione non sia stata effettuata in condizioni controllate e convalidate di sterilità.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare tra +2°C e +8°C (in frigorifero), al riparo dalla luce (vedere paragrafo 6.3).

Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

NAVELBINE è disponibile in flaconi di vetro (tipo I) di volume appropriato chiusi con tappo in gomma clorobutilica o butilica. Il tappo è coperto da un anello di alluminio con sigillo in polipropilene.

Scatola da 1 flacone da 1ml

Scatola da 1 flacone da 5ml

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La preparazione e la somministrazione di NAVELBINE devono essere effettuate da personale esperto. Devono essere indossate idonee protezioni per gli occhi, guanti monouso, mascherina per il viso e grembiule monouso. Eventuali versamenti o perdite devono essere asciugate.

Ogni contatto con gli occhi deve essere accuratamente evitato. In caso di contatto, lavarsi immediatamente gli occhi con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).

A completamento, qualsiasi superficie esposta deve essere accuratamente pulita e devono essere lavate le mani e la faccia.

Non esistono incompatibilità contenuto/contenitore tra NAVELBINE e contenitori in vetro, sacche in PVC, sacche in vinil-acetato o set per infusione in PVC.

Si raccomanda di somministrare NAVELBINE con infusione di 6-10 minuti dopo diluizione in 20-50 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio al 5%.

Dopo la somministrazione, la vena deve essere lavata accuratamente con almeno 250 ml di soluzione isotonica.

NAVELBINE deve essere somministrata solo per via endovenosa: è estremamente importante, prima di iniziare l'infusione di NAVELBINE, assicurarsi che l'ago cannula sia correttamente introdotto nella vena. Se il farmaco si infila nel tessuto circostante durante la somministrazione, può provocare una grave irritazione locale. In tal caso, interrompere immediatamente la somministrazione, eseguire un

lavaggio abbondante della vena con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) e somministrare il resto della dose in un'altra vena.

In caso di stravaso, per ridurre il rischio di flebiti, possono essere somministrati immediatamente glucocorticoidi per via endovenosa.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
PIERRE FABRE PHARMA S.R.L. - Via G. Washington, 70 - 20146 Milano – ITALIA

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
NAVELBINE 1 flacone da 10 mg /1ml A.I.C. 027865082  
NAVELBINE 1 flacone da 50 mg/ 5ml A.I.C. 027865094

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
Giugno 1993/Giugno 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**