

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1 - BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NAVELBINE 30mg Yumuşak Kapsül

2 - KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Vinorelbin tartarata 41.55mg (30mg vinorelbin baza eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3 - FARMASÖTİK FORM

Yumuşak Kapsül

Üzerinde N30 baskısı olan oblong, pembe yumuşak kapsüller

4 - KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (NSCLC) lokal ileri unrezektabl (evre IIIB) ve metastatik (evre IV) hastalıkta tek başına ya da platin grubu ilaçlarla kombine olarak ve Metastatik meme kanserinde antrasiklin ve taksanlara dirençli hastalarda kullanımı endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

- Tek ilaç olarak önerilen rejim:

İlk üç uygulama

Vücut yüzey alanına göre 60 mg/m² doz haftada bir kez uygulanır.

Daha sonraki uygulamalar

Üçüncü uygulamadan sonra, NAVELBINE dozunun, 60 mg/m² dozundaki ilk üç uygulama sırasında nötrofil sayısı bir kez 500/mm³ ya da birden fazla 500-1000/mm³ arasında saptanan hastalar dışında, haftada bir kez 80 mg/m² doza çıkartılması önerilmektedir.

60 mg/m ² /hafta dozundaki ilk üç uygulamada nötrofil sayısı	Nötrofiller >1000	Nötrofiller ≥ 500 ve < 1000 (1 kez)	Nötrofiller ≥ 500 ve < 1000 (2 kez)	Nötrofiller <500
4. uygulamada başlanması önerilen doz	80	80	60	60

Doz değiştirilmesi

80 mg/m² dozda kullanılması planlanan herhangi bir uygulamada, nötrofil sayısı 500/mm³ altındaysa ya da birden fazla 500-1000/mm³ arasında olduğunda uygulama nötrofil sayısı düzelineye kadar ertelenmeli ve doz sonraki üç uygulamada haftada 80 mg/m²'den 60 mg/m²'ye düşürülmelidir.

80 mg/m²/hafta dozundaki 4. uygulamadan sonra nötrofil sayısı	Nötrofiller >1000	Nötrofiller ≥ 500 ve < 1000 (1 kez)	Nötrofiller ≥ 500 ve < 1000 (2 kez)	Nötrofiller <500
Bir sonraki uygulamada başlanması önerilen doz	80		60	

Nötrofil sayısı, daha önce tanımlanan kurallara göre uygulanan ve 60 mg/m² doz verilen ilk 3 uygulama süresince 500/mm³ altına düşmediyse ya da birden çok kez 500 ile 1000/mm³ arasında olmadıysa, haftalık doz tekrar 60 mg/m² den 80 mg/m²'ye yükseltilebilir.

- **Kombinasyon tedavisinde doz ve tedavi şeması tedavi protokolüne uyarlanır**

Klinik çalışmalarla, 80 mg/m² oral dozun 30 mg/m² i.v forma ve 60 mg/m² oral dozun 25 mg/m² i.v doza karşılık geldiği gösterilmiştir.

Bu özellik, hastanın tedaviye uyumunu artıran i.v ve oral formların değiştirilerek kullanılabilirdiği kombinasyon rejimlerinin temeli olmuştur.

Kombinasyon rejimlerinde, doz ve tedavi şeması tedavi protokolüne uyarlanır.

BSA ≥ 2 m² olan hastalar dahil olmak üzere toplam doz 60 mg/ m² dozda haftada 120 mg ve 80 mg/ m² dozda haftada 160 mg'ı geçmemelidir.

Uygulama şekli:

NAVELBINE mutlaka ağız yolundan kullanılmalıdır.

Kapsüller çiğnenmeden ya da emilmeden su ile yutulmalıdır. Kapsülün bir miktar yiyecek ile birlikte alınması önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Renal atılımının çok az olması nedeniyle, ciddi renal yetmezliği olan hastalarda NAVELBINE dozunun azaltılmasına ilişkin farmakokinetik bir gerekçe yoktur (bkz. bölüm 4.4, 5.2). NAVELBINE uygulamasına ilişkin özgün yönergelerle uyulmalıdır (bkz. bölüm 6.6).

Karaciğer yetmezliği:

NAVELBINE hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (bilirubin < 1.5 x ULN ve ALAT ve/veya ASAT 1.5 -2.5 x ULN) standart 60 mg/m²/hafta dozunda uygulanabilir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (ALAT ve ASAT değeri ne olursa olsun, bilirubin 1.5-3 x ULN) NAVELBINE 50 mg/m²/hafta dozunda uygulanmalıdır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda NAVELBINE uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3, 4.4, 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda güvenilirlik ve etkinliği saptanmadığından kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:

Bazı hastalarda duyarlılığın daha fazla olması dışlanamamakla birlikte, klinik deneyim yaşlı hastalarda yanıt oranları açısından farklılık saptamamıştır. Yaş vinorelbinin farmakokinetiğini değiştirmez (bkz. bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Vinorelbin ya da diğer vinka alkaloidlerine veya herhangi bir başka bileşenine karşı bilinen hipersensitivite
- Emilimi önemli ölçüde etkileyen hastalıklar
- Daha önce geçirilmiş olan önemli bir mide ya da ince bağırsak cerrahi rezeksiyonu.
- Nötrofil sayısının $<1500/\text{mm}^3$ olması ya da halen veya yakın zamanda (2 hafta içinde) geçirilmiş ciddi enfeksiyon
- Trombosit sayısı $< 100000/\text{mm}^3$
- Ciddi şiddetli karaciğer yetmezliği
- Gebelik (bkz. bölüm 4.6)
- Laktasyon (bkz. bölüm 4.6)
- Uzun süreli oksijen tedavisi gerektiren hastalar
- Sarı humma aşısı ile kombinasyon

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NAVELBINE, kemoterapide deneyimli olan bir hekim tarafından sitotoksik ilaç tedavisi gerçekleştirilen bir birimde uygulanmak üzere reçete edilmelidir.

Eğer hasta kapsülü yanlışlıkla çiğner ya da emerse, sıvı irritasyona yol açar. Bu durumda ağız su ya da tercihen tuzlu bir solüsyonla çalkalanır. Kapsülün herhangi bir şekilde kesilmesi ya da zarar görmesi durumunda, dışarı çıkan sıvı tahriş edici bir sıvı olup, deri, mukoza ya da gözlerle teması durumunda zarar verebilir. Hasar görmüş olan kapsüller yutulmamalı ve uygun bir biçimde imha edilmek üzere eczane ya da hekime geri götürülmelidir. Herhangi bir temas olursa, temas ettiği yer derhal suyla ya da tercihen tuzlu bir solüsyonla yıkanmalıdır.

İlaç alımından sonraki birkaç saat içerisinde kusma olursa, bu dozun hiçbir şekilde tekrarlanmaması gerekir. 5HT₃ antagonistleri (örn. ondansetron, granisetron) gibi ilaçlarla destek tedavi ile kusmanın ortaya çıkışı azaltılabilir (bkz. bölüm 4.5).

NAVELBINE ile bulantı/kusma insidansı iv formülasyona göre daha yüksektir. Antiemetiklerle primer profilaksi önerilir.

Tedavi sırasında yakın hematolojik takip yapılmalıdır (her yeni uygulama gününde hemoglobin, lökosit, nötrofil ve trombosit sayımları yapılmalıdır).

Doz hematolojik duruma göre belirlenmelidir.

- Nötrofil sayısı $1500/\text{mm}^3$ altındaysa ve/veya trombosit sayısı $100000/\text{mm}^3$ altındaysa, tedavi bu değerler düzelineye kadar ertelenmelidir.
- Dozu haftada $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 'den $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ 'ye yükseltmek için, üçüncü uygulamadan sonra lütfen bölüm 4.2'ye bakınız.

- 80 mg/m² doz uygulamalarında, nötrofil sayısı 500/mm³ altındaysa ya da birden fazla kez 500/mm³ ile 1000/mm³ arasında kaldıysa, uygulama yalnızca ertelenmekle kalmamalı, aynı zamanda doz haftada 60 mg/m²'ye düşürülmelidir. Dozun 60 mg/m²'den 80 mg/m²'ye yükseltilmesi mümkün olduğunda lütfen bölüm 4.2'ye bakınız.

80 mg/m² doz ile tedaviye başlanan klinik çalışmalarda performans durumu kötü olan az sayıda hastada aşırı nötropenik komplikasyonlar gelişmiştir. Bu nedenle 60 mg/m² doz ile tedaviye başlanması ve bölüm 4.2'de tanımlandığı gibi doz tolere edildikten sonra 80 mg/m² doza çıkılması önerilir.

Enfeksiyonu düşündürülen belirti ve semptomları olan hastalarda hemen araştırma yapılmalıdır.

İskemik kalp hastalığı öyküsü olan (bkz. bölüm 4.8) ve performans durumu kötü olan hastalarda kullanırken özel önlemler alınmalıdır.

NAVELBINE, tedavi alanı karaciğeri de kapsayacaksa, radyoterapi ile birlikte kullanılmamalıdır.

Bu ürünün özellikle sarı humma aşısıyla ve diğer canlı atenü aşularla eşzamanlı kullanımı önerilmez.

NAVELBINE CYP3A4 enziminin güçlü inhibitörleri ya da indükleyicileri ile eşzamanlı kullanımında (bkz. bölüm 4.5) dikkatli olunmalıdır; fenitoin (diğer tüm sitotoksikler gibi) ve itrakonazol (diğer tüm vinka alkaloidleri gibi) kombinasyonu önerilmez.

Oral NAVELBINE aşağıdaki dozlarda karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmıştır:

- Hafif karaciğer yetmezliği olan (bilirubin < 1.5 x ULN ve ALAT ve/veya ASAT 1.5-2.5 x ULN) hastalarda 60 mg/m²;

- Orta derecede karaciğer yetmezliği olan (bilirubin 1.5-3 x ULN ; ALAT ve ASAT düzeyleri ne olursa olsun) hastalarda 50 mg/m².

Bu hastalarda test edilen dozlarda vinorelbinin güvenilirlik ve farmakokinetiği değişmemiştir. Oral NAVELBINE ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu nedenle bu hastalarda kullanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.1, 4.3, 5.2).

Böbrek yoluyla atılımı az olduğundan, dozun böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda azaltılması için farmakokinetik bir gerekçe bulunmamaktadır.

Bu ürün sorbitol içermektedir. Fruktoz intoleransı gibi nadir görülen kalıtsal sorunları olan hastaların bu kapsülleri kullanmamaları gerekmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tüm sitotoksiklerdeki ortak etkileşimler

Tümoral hastalıklarda trombotik risk artışı nedeniyle sıklıkla antikoagülatif tedavi uygulanır. Hastanın oral antikoagülan ile tedavisine karar verildiğinde, hastalıklar sırasında hastanın koagülasyon eğilimindeki değişikliğin fazla olması nedeniyle oral antikoagülan ve antikanser kemoterapi arasındaki etkileşiminin izlenmesinde INR (Uluslararası Normal Oran) sıklığının artırılması gerekir.

Eşzamanlı kullanım kontrendikasyonu:

Sarı humma aşısı: Ölümcül yaygın aşı hastalığı riski.

Önerilmeyen eşzamanlı kullanımlar:

Canlı atenü aşılar: Ölümcül olma olasılığına sahip yaygın aşı hastalığı riski. Bu risk altta yatan hastalık nedeniyle immün sistemi baskılanmış hastalarda artmıştır. Bu durumda (poliomyelit) inaktif bir aşı kullanılması önerilir.

Fenitoin: Sitotoksik ilaç tarafından fenitoin emiliminde azalma olmasına bağlı olarak konvülsiyonların alevlenme riski ya da fenitoinin hepatik metabolizmasının artmasına bağlı olarak sitotoksik ilacın toksisitesinde artış ya da etkinlik kaybı.

Dikkat edilmesi gereken eşzamanlı kullanımlar:

Siklosporin, takrolimus: Lenfoproliferasyon riski ile birlikte aşırı immüno depresyon riski.

Vinka alkaloidlerine özgü etkileşimler

Önerilmeyen eşzamanlı kullanımlar:

İtrakonazol: Hepatik metabolizmalarının azalmasına bağlı olarak vinka alkaloidlerinin nörotoksitesinde artış.

Dikkat edilmesi gereken eşzamanlı kullanımlar:

Mitomisin C: Bronkospazm ve dispne riskinde artış, nadiren interstisyel pnömoni gözlenmiştir.

Vinka alkaloidleri P-glikoprotein maddesi olarak bilindiğinden ve özgün bir çalışma olmadığından NAVELBINE ile bu membran taşıyıcısının güçlü modülatörleri ile eşzamanlı kullanımda dikkatli olunmalıdır.

Vinorelbine özgü etkileşimler

NAVELBINE ile kemik iliği toksisitesi bilinen ilaçların kombinasyonu miyelosüpresif advers olayları alevlendirebilir.

NAVELBINE ile sisplatin kombinasyonunda birkaç siklus sonrasında farmakokinetik etkileşim ortaya çıkmaz. Bununla birlikte NAVELBINE ile ilişkili granülositopeni insidansı, tek başına NAVELBINE tedavisine göre sisplatin kombinasyonunda daha yüksek olmuştur.

NAVELBINE ile diğer bazı kemoterapötik ilaçlar (paklitaksel, dosetaksel, kapesitabin ve oral siklofosfamid) ile klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

CYP 3A4 enzimi vinorelbin metabolizmasındaki temel enzim olduğundan bu izoenzimin güçlü inhibitörleri (örn. ketokonazol, itrakonazol) ile kombinasyon vinorelbin kan konsantrasyonlarını artırabilir ve bu enzimin güçlü indükleyicileri (örn. rifampisin, fenitoin) ile kombinasyon vinorelbin kan konsantrasyonlarını azaltabilir.

5HT3 antagonistleri (örn. ondansetron, granisetron) gibi antiemetik ilaçlar NAVELBINE farmakokinetiğini değiştirmez (bkz. bölüm 4.4).

Yiyecekler vinorelbin farmakokinetiğini değiştirmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yoktur.

Pediyatrik Popülasyon

Pediyatrik hastalarda yapılmış herhangi bir etkileşim çalışması yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurganlık çağındaki olan kadınlar, tedavi sırasında ve tedaviden sonra 3 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Gebelik dönemi

NAVELBINE gebelik sırasında uygulandığında ciddi doğum defektlerine yol açması beklenir (bkz. bölüm 5.3). NAVELBINE gebelikte kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

NAVELBINE ile tedavinin yaşamsal önem taşıması durumunda gebe hastanın tedavisinde çocuk için zararlı etki riskinin tıbbi konsültasyon ile değerlendirilmesi gerekir. Tedavi sırasında gebelik ortaya çıkarsa genetik danışmanlık sunulmalıdır.

Laktasyon dönemi

Vinorelbinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Vinorelbinin süte geçişi hayvanlarda çalışılmamıştır.

Emzirme riski dışlanmadığından NAVELBINE tedavisine başlamadan önce emzirmeye son verilmelidir (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / Fertilite

NAVELBINE ile tedavi edilen erkeklere tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 3 ay baba olmamaları önerilir (bkz. bölüm 4.3). Vinorelbin tedavisinin sonucu olarak geri dönüşümsüz infertilite olasılığı nedeniyle spermlerin saklanmasıyla ilişkin öneri için başvurulmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışma yapılmamış olmakla birlikte, vinorelbinin araç ve makine kullanma yetisini etkilemesi beklenmez. Bununla birlikte ilacın bazı advers etkileri düşünülerek vinorelbin ile tedavi edilen hastalar araç ve makine kullanımı sırasında dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler için bildirilen toplam sıklık, önerilen NAVELBINE rejimi (ilk üç uygulamada 60mg/m²/hafta ardından 80mg/m²/hafta) uygulanmış 316 hastayı (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olan 132 ve meme kanseri olan 184 hasta) içeren klinik çalışmalardan saptanmıştır.

Advers reaksiyonlar aşağıda sistem, organ ve sıklığa göre listelenmiştir.

Pazarlama sonrası deneyime ilişkin ek advers reaksiyonlar sıklık bilinmemekle birlikte MedDRA sınıflamasına göre eklenmiştir.

Reaksiyonlar NCI yaygın toksisite ölçütlerine göre tanımlanmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$) ; seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ; çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor).

Pazarlama öncesi deneyim:

En yaygın olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları nötrojeni, anemi ve trombositopeni ile birlikte kemik iliği depresyonu, bulantı, kusma, diyare, stomatit ve konstipasyon ile görülen gastrointestinal toksisitedir. Yorgunluk ve ateş de çok yaygın bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyim:

NAVELBINE tek ilaç olarak ya da sisleptin, kapasitabin, karboplatin, epirubisin, trastuzumab, erlotinib, sorafenib gibi diğer kemoterapötik ya da hedef tedavilerle kombinasyon halinde kullanılır.

Pazarlama sonrası deneyimde en yaygın görülen sistem organ sınıfları: “Kan ve lenfatik sistem bozuklukları”, “Gastrointestinal bozukluklar”, “Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar” ve “Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumları” olmuştur. Bu bilgi pazarlama öncesi deneyim ile uyumludur.

Ayrıntılı Advers reaksiyon bilgisi:

Reaksiyonlar DSÖ sınıflandırmasına (derece 1=G1; derece 2=G2; derece 3=G3; derece 4=G4; derece 1-4=G1-4; derece 1-2=G1-2; derece 3-4=G3-4) göre tanımlanmıştır.

Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar

Çok yaygın: Farklı yerlerde ve nötrojeni olmaksızın bakteriyel, viral ya da fungal enfeksiyonlar, G 1-4: %12.7; G 3-4: %4.4

Yaygın: Kemik iliği depresyonu ve/veya immün sistem yetmezliğinden kaynaklanan bakteriyel, viral ya da fungal enfeksiyonlar (nötrojenik enfeksiyonlar). Nötrojenik enfeksiyonlar G 3-4: %3.5

Bilinmiyor: Nötrojenik sepsis

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Çok yaygın: Nötrojeniye yol açan kemik iliği depresyonu G 1-4: %71.5; G 3: %21.8; G 4: %25.9. Lökopeni G 1-4: %70.6; G 3: %24.7; G 4: %6. Anemi G 1-4: %67.4; G 3-4: %3.8.

Trombositopeni G 1-2: %10.8

Yaygın: 38 C° üzerinde ateş ile birlikte febril nötrojeniye de içeren G 4 nötrojeni: %2.8

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Hiperglisemi

Bilinmiyor: Ciddi hiponatremi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: İnsomnia G 1-2: %2.8

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Duyusal bozukluklar G1-2: %11.1 genellikle tendon refleksi kaybı ile sınırlı olup nadiren şiddetlidir.

Yaygın: Nöromotor bozukluklar G 1-4: %9.2 ;G 3-4: %1.3. Baş ağrısı G 1-4: 4.1%, G 3-4: %0.6. Baş dönmesi: G1-4: 6%; G3-4: %0.6. Tat bozuklukları G 1-2: %3.8.

Yaygın olmayan: Ataksi G 3: %0.3. Serebrovasküler iskemi G 1-4: %0.3

Göz bozuklukları

Yaygın: Görme bozuklukları G 1-2: %1.3

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği ve kardiyak disritmiler

Bilinmiyor: Kardiyak tıbbi öyküsü ya da kardiyak risk faktörleri olan hastalarda miyokart enfarktüsü

Vasküler bozukluklar

Yaygın:Hipertansiyon G 1-4: %2.5; G 3-4: %0.3

Hipotansiyon G 1-4: %2.2; G 3-4: %0.6

Solunum sistemi, torasik ve mediastinal bozukluklar

Yaygın: Dispne G 1-4: %2.8; G 3-4: %0.3. Öksürük G 1-2: %2.8

Yaygın olmayan: Pulmoner embolizm (nadiren ölümcül). Pulmoner hemoraji (nadiren ölümcül)

Bilinmiyor: Solunum distresi

Gastrointestinal Bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı G1-4: %74.7 ; G3-4: %7.3. Kusma G1-4: %54.7; G3-4: %6.3. Diyare G1-4: %49.7; G3-4: %5.7. Anoreksi G1-4 : %38.6; G3-4: %4.1. Stomatit G1-4: %10.4; G3-4: %0.9. Karın ağrısı: G1-4: %14.2. Konstipasyon G1-4: %19; G3-4: %0.9. Gastrik bozukluklar G1-4: %11.7

Yaygın: Özofajit G1-3: %3.8 ; G3: %0.3. Disfaji G1-2: %2.3

Yaygın olmayan: Paralitik ileus G3-4: %0.9 (nadiren ölümcül).

Bilinmiyor: Gastrointestinal kanama

Hepatobiliyer bozukluklar

Yaygın:Hepatik bozukluklar: G1-2: %1.3

Deri ve deri-altı doku bozuklukları

Çok yaygın: Alopesi (hafif) : G 1-2: %29.4.

Yaygın: Deri reaksiyonları G1-2: %5.7

Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Yaygın: Çene ağrısı dahil olmak üzere artralji, miyalji G1-4: %7, G 3-4: %0.3

Renal ve üriner bozukluklar

Yaygın: Dizüri G1-2: %1.6. Diğer genitoüriner bozukluklar G1-2: %1.9

Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumları

Çok yaygın: Yorgunluk/halsizlik G1-4: %36.7; G3-4: %8.5. Ateş G1-4: %13.0, G3-4: %12.1

Yaygın: Tümör bölgesi dahil olmak üzere ağrı G1-4: %3.8, G3-4: %0.6. Titreme: G1-2: %3.8

Araştırmalar

Çok yaygın: Kilo kaybı G1-4: %25, G 3-4: %0.3

Yaygın: Kilo artışı G1-2: %1.3

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

NAVELBINE doz aşımı bazen enfeksiyon, ateş, paralitik ileus ve hepatik bozukluklar ile ilişkili kemik iliği hipoplazisine yol açabilir.

Tedavi

Hekim tarafından gerekli görüldüğünde kan transfüzyonu, büyüme faktörleri ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile birlikte genel destekleyici önlemler alınmalıdır. Karaciğer işlevlerinin yakından izlenmesi önerilir. NAVELBINE için bilinen bir antidot yoktur.

5 - FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Vinka alkaloidleri ve analogları

ATC Kodu: L01C A04

Vinorelbin vinka alkaloidleri ailesinden bir antineoplastik ilaç olmakla birlikte, diğer tüm vinka alkaloidlerinden farklı olarak vinorelbinin katarantin kısmı yapısal olarak değiştirilmiştir. Etkisini, moleküler düzeyde, hücrenin mikrotübül aygıtında dinamik tübül dengesi üzerinde gösterir. Tübülün polimerizasyonunu inhibe eder ve tercihen mitotik mikrotübüllere bağlanır, aksonal mikrotübülleri yalnızca yüksek konsantrasyonlarda etkiler. Tübülün spiralizasyonunu indüksiyonu vinkristine göre daha azdır.

Vinorelbin mitozu G2-M evresinde bloke ederek, interfaz ya da mitoz ardından hücre ölümüne sebep olur.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Vinorelbinin farmakokinetik özellikleri kanda değerlendirilmiştir.

Emilim:

Vinorelbin, ağız yolundan uygulamadan sonra hızla emilir ve 80 mg/m² dozdan sonra yaklaşık 130 ng/ml olan plazma tepe konsantrasyonuna (C_{maks}) 1.5 ile 3 saat (t_{maks}) arasında ulaşılır. Mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %40'dır ve yiyeceklerle birlikte alınması vinorelbin farmakokinetiğini değiştirmez.

60 mg/m² ve 80 mg/m² dozlarında oral vinorelbin, 25 mg/m² ve 30 mg/m² dozunda i.v formda vinorelbinin kanda ulaştığı konsantrasyona karşılık gelir.

Kanda bulunan vinorelbin, 100 mg/m² doza dek oransal olarak artar. Maruziyetteki kişiler arası fark oral ve iv uygulama ardından benzerdir.

Dağılım:

Kararlı durumdaki dağılım hacmi ortalama 21.2 l/kg (7.5-39.71/kg) olup, yaygın doku dağılımı gösterir.

Plazma proteinlerine bağlanması zayıftır (%13.5); vinorelbin kan hücrelerine, özellikle de trombositlere kuvvetli bağlanır (%78).

Vinorelbinin akciğer tarafından alınması önemli düzeydedir; pulmoner cerrahi biyopsiler vinorelbin konsantrasyonunun serum konsantrasyonunun 300 katı olduğunu gösterir. Vinorelbin merkezi sinir sisteminde bulunmaz.

Biyotransformasyon:

Vinorelbin esas olarak karaciğer sitokrom P450'nin CYP 3A4 izoenzimi tarafından metabolize edilir. Tüm metabolitleri tanımlanmış olup, muhtemelen karboksil esteraz ile oluşan kandaki ana metaboliti 4-O-deasetil vinorelbin dışında bu metabolitlerden hiçbiri aktif değildir.

Sülfat ya da glukuronat konjugatı bulunmaz.

Eliminasyon:

Vinorelbinin terminal yarı ömrü yaklaşık 40 saattir. Kan klirensi yüksek olup, karaciğer kan akımına yakındır ve 0.72 l/saat/kg'dır (0.32-1.26 l/saat/kg¹).

Böbreklerden atılımı azdır (uygulanan dozun <5%) ve çoğunlukla ana bileşik halinde atılır. Safra ile atılım, hem metabolitlerinin hem de tekrar elde edilen temel bileşik olan değişmemiş vinorelbinin esas atılım yoludur.

Özel hasta grupları

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğunun vinorelbin farmakokinetiği üzerindeki etkileri çalışılmamıştır. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonlarının azalması durumunda, renal atılımın düşük düzeyde olması nedeniyle vinorelbin dozunun azaltılması gerekli değildir. Oral vinorelbinin farmakokinetiği hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (bilirubin < 1.5 x ULN ve ALAT ve/veya ASAT 1.5-2.5 x ULN) 60 mg/m² doz sonrasında ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (bilirubin 1.5-3 x ULN ve ALAT ve ASAT düzeyi ne olursa olsun) 50 mg/m² doz sonrasında değişmemiştir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda veri bulunmadığından NAVELBINE bu hastalarda kontrendikedir (bkz bölüm 4.3).

Yaşlı hastalar:

NSCLC hastası yaşlılarda (≥70 yaş) yürütülen oral vinorelbin çalışmasında yaşın vinorelbinin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, yaşlı hastalar duyarlı olduğundan NAVELBINE dozu artırılırken dikkatli olunmalıdır.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki

Kandaki vinorelbin maruziyeti ile lökosit ya da PMN azalması arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Vinorelbin kromozom hasarına yol açmıştır, fakat Ames testinde mutajenik bulunmamıştır. Vinorelbinin insanda mutajenik etkilere sebep olabileceği düşünülmektedir (anöploidi ve poliploidi indüksiyonu).

Vinorelbin, hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında, embriyo-feto-letal ve teratojenik bulunmuştur.

Tolere edilebilen en yüksek dozda vinorelbin alan köpeklerde, hemodinamik etkilere rastlanmamıştır; test edilen diğer vinka alkaloidlerinde olduğu gibi, yalnızca bazı minör ve anlamlı olmayan repolarizasyon bozuklukları gözlenmiştir.

39 hafta süreyle tekrarlayan dozlarda vinorelbin alan memelilerde kardiyovasküler sistem üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

6 - FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etanol anhidroz
Saf su
Gliserol
Macrogol 400
Jelatin
Gliserol %85
Anidrisorb 85/70 (D-sorbitol ve 1,4-sorbitan)
Sarı demir oksit E172
Titanyum dioksit E171
Orta zincirli trigliseritler
PHOSAL 53 MCT (fosfatidilkolin, gliseridler, etanol).
Yenilebilir baskı mürekkebi E120
Hipromelloz
Propilenglikol

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2C° -8C° arasında (buzdolabında) saklayınız. Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İterek açılan PVC/PVDC/ alüminyum blister.
Ambalaj büyüklüğü : 1 kapsül

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanma talimatı

Ambalajı açmak için:

1. Blisteri siyah noktalı çizgi boyunca kesiniz
2. Yumuşak plastik folyoyu soyunuz

NAVELBINE 30mg KÜB

3. Kapsülü alüminyum folyodan iterek çıkarınız

7 - RUHSAT SAHİBİ

PIERRE FABRE İLAÇ A.Ş

Abbasğa Mah. Keşşaf Sok.

No: 4 Da:10 34353 Beşiktaş - İSTANBUL

Tel : 0 (212) 327 63 11

Faks : 0 (212) 327 38 70

8 - RUHSAT NUMARASI

120/21

9 - İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.05.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

10 - KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ