



Pierre Fabre

**NAVELBINE<sup>®</sup>**  
(tartarato de vinorelbina)

Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda

solução injetável 10 mg/mL

Bula do Profissional de Saúde



## I-IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### NAVELBINE®

tartarato de vinorelbina

### APRESENTAÇÕES

NAVELBINE 10 mg/mL solução injetável em embalagem contendo 1 frasco-ampola com 1 mL ou 5 mL.

### USO ADULTO - VIA INTRAVENOSA

### COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém:

tartarato de vinorelbina . . . . . 13,85 mg

(equivalente a 10 mg de vinorelbina base)

água para injetáveis q.s.p. . . . . 1 mL

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

NAVELBINE está indicado como agente único ou em quimioterapia combinada em:

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

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### USO EM IDOSOS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

##### Administração em idosos:

Um estudo sobre vinorelbina em pacientes idosos ( $\geq 70$  anos) com câncer de pulmão de não pequenas células demonstrou que a idade não influi sobre a farmacocinética da vinorelbina.

Embora a experiência clínica não tenha identificado diferenças relevantes em pessoas de idade avançada, não se pode descartar uma maior sensibilidade em algumas dessas pessoas.

##### Administração em crianças:

A segurança e eficácia não foram estabelecidas e a administração não é recomendada.

##### Insuficiência renal e hepática:

Os efeitos de insuficiência renal com depósitos de vinorelbina não foram relatados. No entanto, a redução da dose em casos de função renal diminuída não é indicada devido à baixa eliminação renal, portanto para pacientes com insuficiência da função renal, não há necessidade de ajuste da dose.

Em um primeiro estudo, foram relatados os efeitos de insuficiência hepática sobre a farmacocinética da vinorelbina. Este estudo foi realizado em pacientes com metástase hepática em virtude de câncer de mama, e concluiu-se que uma alteração no clearance médio de vinorelbina só foi observada quando mais que 75% do fígado estava envolvido. Um estudo farmacocinético de Fase I com dose ajustada foi conduzido em pacientes neoplásicos com insuficiência hepática: 6 pacientes com insuficiência moderada (bilirrubina  $\geq 2$  x ULN e transaminase  $\geq 5$  x ULN) tratados com até 25 mg/m<sup>2</sup>, e 8 pacientes com insuficiência grave (bilirrubina  $> 2$  x ULN e/ou transaminase  $> 5$  x ULN) tratados com até 20 mg/m<sup>2</sup>. O clearance total médio nestes dois subconjuntos de pacientes foi semelhante àquele observado em pacientes com função hepática normal. No entanto, a farmacocinética de vinorelbina não se modifica em pacientes que apresentam insuficiência hepática grave ou moderada. Mantendo uma abordagem conservadora, sugere-se que a dose seja reduzida de 20 mg/m<sup>2</sup> e os parâmetros hematológicos minuciosamente verificados em pacientes com insuficiência hepática grave, já que a dose máxima dada neste subconjunto de pacientes foi de 20 mg/m<sup>2</sup>.

##### Referências Bibliográficas

- 1- Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The multicenter Italian Lung Cancer in Elderly Study (MILES). *J. Natl cancer Inst.* 2003;95(5): 362-72.
- 2- Robiex L, Sorio R, Borsatti E, et al. Pharmacokinetics of vinorelbine in patients with liver metastases. *Clin Pharmacol Ther.* 1996; 59(1):32-40.
- 3- Kitzen JJ, Puozzo C, de Jonge MJ, et al. Mild to moderate liver dysfunction does not require dose reduction of oral or intravenous vinorelbine: results of a pharmacology study. *Eur J. Cancer.* 2010;46(2): 266-9.



### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

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

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

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

A eficácia e segurança de NAVELBINE não foram estabelecidas na população pediátrica.

Dados clínicos de 2 estudos de fase II (braço único) com vinorelbina solução para infusão em 33 e 46 pacientes pediátricos com tumores sólidos recorrentes incluindo: rhabdomyosarcoma, sarcomas de partes moles, sarcomas de Ewings, lipossarcomas, sarcomas sinoviais, fibrossarcomas, câncer do sistema nervoso central, osteossarcomas e neuroblastomas nas doses de 30 ou 33,75 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 8 a cada 3 semanas ou uma vez por semana por 6 semanas a cada 8 semanas não mostrou eficácia clínica significativa. O perfil de toxicidade foi similar ao reportado em pacientes adultos (vide “Posologia e modo de usar”).

#### **Propriedades farmacocinéticas**

Os parâmetros farmacocinéticos da vinorelbina foram avaliados no sangue.

#### **Distribuição**

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

A ligação com proteínas plasmáticas é baixa (13,5%). A vinorelbina se liga intensamente com as células sanguíneas, em especial, com as plaquetas (78%). Quantidades extensas de vinorelbina entram nos tecidos pulmonares como mostrado pela relação média de concentração no tecido/plasma encontrada a partir de biópsia pulmonar cirúrgica, que é superior a 300. A vinorelbina não foi encontrada no sistema nervoso central.

#### **Biotransformação**

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

#### **Eliminação**

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

O clearance sanguíneo é alto, similar ao fluxo sanguíneo hepático, e é 0,72 L.h<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> (faixa de 0,32 - 1,26 L.h<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>). A eliminação renal é baixa (< 20% da dose intravenosa administrada) e é encontrada principalmente na forma inalterada. A excreção biliar é a principal via de eliminação dos metabólitos ou vinorelbina inalterada (principal composto encontrado).

#### **Populações especiais**

##### **Pacientes com insuficiência renal e hepática**

Embora o impacto da insuficiência renal sobre a eliminação da vinorelbina não tenha sido estudado, não há motivo para reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal, pois esta é uma via pouco importante de eliminação da vinorelbina.

O efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética da vinorelbina foi inicialmente estudada em pacientes com metástases hepáticas de câncer de mama. Este estudo concluiu que uma alteração do clearance só ocorreu quando a invasão do fígado era superior a 75%. Também foi conduzido um estudo fase I em pacientes com insuficiência hepática: 6 com insuficiência moderada (bilirrubina no soro  $\geq$  2 vezes a ULN e transaminases  $\geq$  5 vezes a ULN) tratados com a dose máxima de 25 mg/m<sup>2</sup> e 8 com insuficiência grave (bilirrubina no soro > 2 vezes a ULN e/ou transaminases > 5 vezes a ULN) tratados com semelhante à de pacientes com função hepática normal e indicou que a farmacocinética da vinorelbina não se alterou na insuficiência hepática, independentemente de sua extensão. Porém, como precaução, recomenda-se que a



Pierre Fabre

dose seja reduzida para 20 mg/m<sup>2</sup> e que os índices hematológicos sejam cuidadosamente monitorados em pacientes com insuficiência hepática grave.

#### **Pacientes idosos**

Um estudo da administração da vinorelbina oral a pacientes idosos (> 70 anos de idade) com CPNPC mostrou que a idade não tem influência na farmacocinética da vinorelbina. Porém, tendo em vista a fragilidade de pacientes idosos, é necessária cautela quando as doses de NAVELBINE são aumentadas (vide “POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

#### **Relação entre farmacocinética e farmacodinâmica:**

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

#### **Dados de Segurança pré-clínicos**

##### **Potencial mutagênico e carcinogênico**

A vinorelbina causa lesão cromossômica, mas não foi mutagênica no teste Ames.

É reconhecido que NAVELBINE possa causar efeitos mutagênicos (indução de aneuploidia e poliploidia) em seres humanos.

##### **Estudos de toxicidade reprodutiva**

Estudos de reprodução animal demonstraram que NAVELBINE foi embrião letal ao feto e causou efeitos teratogênicos.

##### **Segurança farmacológica**

Não foram constatados efeitos hemodinâmicos em cães que receberam vinorelbina na dose máxima tolerada: foram observados apenas distúrbios desprezíveis de repolarização, já observados em outros alcaloides da vinca testados.

Não foram constatados efeitos sobre o sistema cardiovascular em primatas que receberam doses repetidas de NAVELBINE por 39 semanas.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- Hipersensibilidade conhecida a vinorelbina ou outros alcaloides da vinca, ou a qualquer outro constituinte da formulação;
- Contagem de neutrófilos < 1.500/mm<sup>3</sup> ou infecção grave atual ou recente (nas últimas 2 semanas);
- Contagem de plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>;
- Gravidez;
- Lactação (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”);
- Em associação com a vacina da febre amarela.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Advertências especiais**

NAVELBINE deve ser administrado sob a supervisão de um médico experiente no uso de quimioterapia. Como a inibição do sistema hematopoiético é o risco principal associado à NAVELBINE, o monitoramento hematológico cuidadoso deve ser realizado antes de qualquer nova injeção (determinação do nível de hemoglobina e dos leucócitos, contagem de neutrófilos e de plaquetas no dia de cada nova administração). A reação adversa dose-limitante é principalmente neutropenia. Esse efeito não é cumulativo, tendo seu limite mais baixo entre 7 e 14 dias após a administração e é rapidamente reversível dentro de 5 a 7 dias. Caso a contagem de neutrófilos seja inferior a 1.500/mm<sup>3</sup> e/ou a contagem das plaquetas seja inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>, o tratamento deverá ser adiado até o restabelecimento dos parâmetros.

Caso o paciente apresente sinais ou sintomas sugestivos de infecção, deve-se investigar imediatamente.

##### **Precauções especiais de utilização**

Deve-se tomar precauções especialmente ao prescrever para pacientes com história de enfermidade cardíaca isquêmica (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

A farmacocinética de NAVELBINE não se modifica em pacientes que apresentem insuficiência hepática moderada ou grave. Para o ajuste da dosagem nesse grupo específico de pacientes, vide “POSOLOGIA E MODO DE USAR”.

Como há um baixo nível de excreção renal, não há nenhuma justificativa farmacocinética para redução da dose de NAVELBINE em pacientes com insuficiência renal (vide “POSOLOGIA E MODO DE USAR”).



## Pierre Fabre

NAVELBINE não deve ser administrado concomitantemente com radioterapia, caso o campo de tratamento inclua o fígado.

O uso deste medicamento com vacinas vivas atenuadas não é recomendado (vide “CONTRAINDICAÇÕES - vacina da febre amarela”).

É necessária precaução ao combinar NAVELBINE e inibidores ou indutores fortes de CYP3A4. Por esse motivo a combinação deste medicamento com fenitoína, fosfenitoína, itraconazol, cetoconazol ou posaconazol não é recomendada (vide “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Qualquer contato acidental com os olhos deve ser evitado. Risco de irritação grave e até de ulceração da córnea caso a solução seja aspergida sob pressão. Lavar imediatamente os olhos com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), caso ocorra qualquer contato.

Foi relatada toxicidade pulmonar, incluindo broncoespasmo agudo grave, pneumonite intersticial, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ocorrendo com o uso da forma farmacêutica intravenosa de NAVELBINE. O tempo médio para o início da SDRA após a administração de vinorelbina foi de uma semana (intervalo de 3 a 8 dias).

A infusão deve ser interrompida imediatamente em pacientes que desenvolverem dispneia inexplicável ou apresentarem qualquer evidência de toxicidade pulmonar.

Recomenda-se cautela especial com pacientes japoneses, pois com frequência são relatados casos de doença pulmonar intersticial nessa população.

### **Fertilidade, Gravidez e Lactação**

#### **Gravidez**

NAVELBINE é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Logo, este **medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

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

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

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

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

#### **Mulheres em idade fértil**

Mulheres em idade fértil deverão utilizar uma contracepção eficaz durante o tratamento e 3 meses após o término do tratamento.

#### **Lactação**

Não se sabe se NAVELBINE é excretado no leite materno humano. A excreção de NAVELBINE no leite não foi estudada em estudos animais. Risco na amamentação não pode ser excluído, portanto, a amamentação deve ser interrompida antes de iniciar o tratamento com o NAVELBINE (vide “CONTRAINDICAÇÕES”).

#### **Fertilidade**

Homens tratados com NAVELBINE devem ser orientados a não conceberem filhos durante e até 3 meses após o tratamento. Antes do tratamento é recomendado que o esperma seja estocado devido ao risco irreversível de infertilidade com o tratamento com vinorelbina.

#### **Efeitos na habilidade de dirigir e usar máquinas**

Não há estudos sendo realizados sobre os efeitos da capacidade de conduzir e utilizar máquinas, mas com base no perfil farmacodinâmico, a vinorelbina não afeta estas atividades. No entanto, cautela é necessária em pacientes tratados com vinorelbina devido aos eventos adversos deste medicamento.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **INTERAÇÕES COMUNS A TODOS OS CITOTÓXICOS**

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

+ Vacinas de vírus vivo atenuada (vide Uso concomitante contraindicado para vacina da febre amarela): risco de enfermidade de vacina generalizada, possivelmente fatal. Este risco é aumentado em pacientes já



imunodeprimidos por sua doença latente. Recomenda-se o uso de vírus inativado quando for o caso (poliomielite).

+ Fenitoína (e por extrapolação, fosfenitoína): risco de convulsões resultantes da redução da absorção digestiva da fenitoína isoladamente, devido a citotoxicidade ou perda de eficácia do agente citotóxico devido ao aumento do metabolismo hepático pela fenitoína ou fosfenitoína.

**Precauções necessárias para uso concomitante**

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

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

+ Cobicistate: aumento da neurotoxicidade do antimitótico devido a uma redução no seu metabolismo hepático pelo cobicistate. Deve ser realizado monitoramento clínico e possível ajuste da dose do agente antimitótico.

**Uso concomitante a ser considerado**

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

**INTERAÇÕES ESPECÍFICAS COM ALCALOIDES DA VINCA**

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

+ Itraconazol, posaconazol, cetoconazol: aumento da neurotoxicidade de agentes antimitóticos devido à redução do metabolismo hepático pelo itraconazol, cetoconazol ou posaconazol.

**Uso concomitante exigindo precauções**

+ Inibidores da protease: aumento da toxicidade do agente antimitótico devido à redução do metabolismo hepático causado pelo inibidor da protease. Cuidadoso monitoramento clínico e possível ajuste da dose do agente antimitótico.

**Uso concomitante a ser considerado**

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

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

**INTERAÇÕES ESPECÍFICAS COM VINOURELBINA**

Como a CYP 3A4 está principalmente envolvida no metabolismo da vinorelbina, a combinação com inibidores fortes desta isoenzima pode aumentar as concentrações de vinorelbina no sangue e a combinação com indutores fortes desta isoenzima pode diminuir as concentrações de vinorelbina no sangue (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

A associação de NAVELBINE com outros medicamentos de reconhecida toxicidade da medula óssea, poderá exacerbar os efeitos adversos mielodepressivos.

Não existe qualquer interação farmacocinética mútua ao combinar NAVELBINE com cisplatina ao longo de vários ciclos de tratamento. No entanto, a incidência de granulocitopenia associada com o uso de NAVELBINE em combinação com cisplatina é maior quando comparado ao uso de NAVELBINE como agente único.

Em um estudo clínico fase I que avaliou a combinação de vinorelbina IV com lapatinibe foi sugerido aumento na incidência de neutropenia grau 3/4. Neste estudo foi recomendado que a dose de vinorelbina IV fosse 22,5 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 8 a cada 3 semanas em combinação com 1.000 mg de lapatinibe administrado diariamente. Este tipo de combinação deve ser administrado com cuidado.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

NAVELBINE deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C) e ao abrigo da luz. Não congelar.

O produto deve ser usado imediatamente após sua diluição em condições assépticas controladas e validadas. Uma solução estéril não deve permanecer mais de 24 horas a 2-8°C.

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



Pierre Fabre

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

NAVELBINE é uma solução transparente de incolor a amarelo pálido.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

NAVELBINE deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa, apenas após a diluição apropriada.

A administração intratecal de NAVELBINE pode ser fatal.

### **Modo de Uso**

#### **Precaução especial para descarte e outros manuseios**

O preparo e a administração de NAVELBINE devem ser realizados por pessoal capacitado. Deve-se usar proteção ocular conveniente, luvas descartáveis, máscara facial e avental descartável. Caso derrame ou haja extravasamento, deve-se limpar imediatamente.

Qualquer contato com os olhos deve ser rigorosamente evitado. Lavar abundantemente os olhos com solução de cloreto de sódio 0,9% caso ocorra o contato. Em caso de gotejamento acidental na pele, lavar com água em abundância e sabonete suave, e depois enxaguar bem por um longo período. Depois de preparadas, todas as superfícies expostas à substância devem ser devidamente limpas e mãos e face devem ser lavadas.

Não ocorre nenhuma interação conteúdo/recipiente entre NAVELBINE e frasco de vidro neutro, a bolsa de PVC de acetato de polivinila ou o conjunto para infusão com tubos em PVC. Recomenda-se fazer a infusão de NAVELBINE em 6 a 10 minutos após a diluição em 20 a 50 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou em solução injetável de glicose 5%. Após a administração, a veia deve ser abundantemente lavada com pelo menos 250 mL de solução isotônica. A administração de NAVELBINE deve ser exclusivamente intravenosa. É muito importante certificar-se de que a cânula esteja colocada precisamente na veia antes de iniciar a infusão com NAVELBINE. Caso o medicamento extravase para os tecidos vizinhos durante a administração, poderá ocorrer intensa irritação local. Neste caso, a administração deverá ser interrompida imediatamente, a veia lavada com solução salina e aspirada com o máximo possível da substância extravasada. A dose restante deverá ser administrada em outro acesso venoso. A aplicação de calor moderado facilita a difusão da substância e aparentemente reduz o risco de celulite. Em caso de extravasamento, para reduzir o risco de flebite, glicocorticoides IV podem ser administrados imediatamente. Mulheres grávidas devem ser alertadas para evitar manipulação de agentes citotóxicos. Antes de sua administração, as soluções para injeção devem ser inspecionadas visualmente para detectar eventual presença de partículas ou coloração.

Qualquer produto não usado ou dejetos deverão ser descartados segundo as exigências locais para resíduos perigosos.

#### **Incompatibilidade**

NAVELBINE não deve ser diluído em soluções alcalinas (risco de precipitação). Este medicamento não deve ser misturado com qualquer outro produto a não ser os mencionados acima.

#### **Posologia**

Recomenda-se a infusão de NAVELBINE em 6 a 10 minutos após a diluição em 20 a 50 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou em solução injetável de glicose 5%.

Após a administração, a veia deve ser devidamente lavada com, pelo menos, 250 mL de solução fisiológica.

Em monoterapia, a dose habitual é de 25 a 30 mg/m<sup>2</sup>, administrada uma vez por semana.

Em quimioterapia de combinação, a dose usual (25 a 30 mg/m<sup>2</sup>) é geralmente mantida, ao passo que a frequência da administração é reduzida, por exemplo, dia 1 e 5 a cada 3 semanas ou dia 1 e 8 a cada 3 semanas de acordo com o protocolo do tratamento.

#### **Administração em pacientes idosos**

A experiência clínica não estabeleceu diferenças significativas em pacientes idosos, em termos de resposta, embora não seja possível excluir maior sensibilidade em alguns desses pacientes. A idade não altera a farmacocinética de vinorelbina.



#### **Administração em pacientes com insuficiência hepática**

A farmacocinética de NAVELBINE não se modificou em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Contudo, como precaução, recomenda-se que a dose seja reduzida para 20 mg/m<sup>2</sup> e que os parâmetros hematológicos sejam monitorados em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “Propriedades farmacocinéticas”).

#### **Administração em pacientes com insuficiência renal**

Tendo em vista que a excreção renal é baixa, não há justificativa farmacocinética para reduzir a dose de NAVELBINE em pacientes com insuficiência renal.

#### **Administração em crianças**

A segurança e eficácia não foram estudadas em crianças, e por isso a administração de NAVELBINE não está recomendada (vide “Propriedades farmacodinâmicas”).

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Reações adversas relatadas como casos não isolados estão listadas por classe de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ), em conformidade com a convenção sobre frequência do MedDRA e o sistema de classificação do órgão.

As reações adversas mais frequentemente relatadas são: depressão da medula óssea com neutropenia, anemia, distúrbios neurológicos, toxicidade gastrointestinal com náuseas, vômitos, estomatite e constipação, elevações transitórias dos testes da função hepática, alopecia e flebite local.

As reações adversas adicionais resultantes da experiência pós-comercialização e ensaios clínicos foram adicionadas de acordo com a classificação MedDRA com frequência desconhecida.

#### **Informações detalhadas**

As reações estão descritas usando a classificação da Organização Mundial da Saúde: (grau 1=G1; grau 2=G2; grau 3=G3; grau 4=G4; grau 1-4=G1-4; grau 1-2=G1-2; grau 3-4=G3-4).

#### **Infecções e infestações**

Comum: Infecção bacteriana, viral ou fúngica em diferentes locais (respiratória, urinária, trato gastrointestinal) leves a moderadas em intensidade e em geral, reversíveis com o tratamento apropriado.

Incomum: Sepses graves às vezes com falência de outros órgãos; Septicemia.

Muito rara: Septicemia com complicações, e às vezes, fatal.

Desconhecida: Neutropenia séptica; Infecção neutropênica G3-4.

#### **Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo**

Muito comuns: Depressão da medula óssea, resultando principalmente em neutropenia (G3: 24,3%; G4: 27,8%), reversível dentro de 5 a 7 dias e não cumulativa ao longo do tempo; Anemia (G3-4: 7,4%).

Comuns: Trombocitopenia (G3-4: 2,5%), raramente grave.

Desconhecidas: Neutropenia febril; Pancitopenia; Leucopenia G1-4.

#### **Distúrbios do sistema imunológico**

Desconhecida: Reações alérgicas sistêmicas, tais como anafilaxia, choque anafilático ou reação anafilactoide.

#### **Distúrbios endócrinos**

Desconhecidas: Síndrome da secreção de hormônio antidiurético (SIADH).

#### **Distúrbios nutricionais e metabólicos**

Raras: Hiponatremia grave.

Desconhecida: anorexia

#### **Distúrbios do sistema nervoso**

Muito comuns: Distúrbios neurológicos (G3-4: 2,7%), incluindo perda de reflexos dos tendões profundos; Fraqueza nos membros inferiores foi relatada após tratamento prolongado.

Incomuns: Parestesia grave com sintomas sensoriais e motores anormais. Em geral, estes efeitos são reversíveis quando o tratamento é descontinuado.

Desconhecida: Dor de cabeça; Tontura; Ataxia.

#### **Distúrbios cardíacos**

Raras: Doença cardíaca isquêmica (angina pectoris, infarto do miocárdio, ocasionalmente fatal).

Muito raras: Taquicardia, palpitação e distúrbios do ritmo cardíaco.



Pierre Fabre

Desconhecida: Insuficiência cardíaca.

#### **Distúrbios vasculares**

Incomuns: Hipotensão arterial, hipertensão arterial, rubores vasomotores e frieza nas extremidades.

Raras: Hipotensão grave, colapso.

#### **Distúrbios do sistema respiratório, torácico e mediastinais**

Incomuns: Dispneia e broncoespasmo podem ocorrer devido ao tratamento com NAVELBINE, assim como com outros alcaloides da vinca.

Rara: Doença pulmonar intersticial, ocasionalmente fatal.

Desconhecida: Tosse G1-2. Síndrome do desconforto respiratório agudo, às vezes, fatal.

#### **Distúrbios gastrintestinais**

Muito comuns: Estomatites (G1-4; 15% com NAVELBINE como agente único); Náusea e vômito (G1-2: 30,4% e G3-4: 2,2%). Terapia antiemética pode reduzir sua ocorrência.

Constipação é o sintoma principal (G3-4: 2,7%), que raramente progride para paralisia intestinal (íleo paralítico) com NAVELBINE como único agente e (G3-4: 4,1%) com a associação de NAVELBINE e outros agentes citotóxicos.

Comuns: Diarreia, normalmente leve a moderada.

Raras: Íleo paralítico; o tratamento pode ser retomado após a recuperação da motilidade intestinal; Pancreatite.

Desconhecido: Sangramento gastrointestinal; Diarréia grave; Dor abdominal.

#### **Distúrbios hepatobiliares**

Muito comuns: Elevações transitórias dos testes de função hepática (G1-2) sem sintomas clínicos foram relatadas (TGO em 27,6% e TGP em 29,3%).

Desconhecido: Distúrbio hepático.

#### **Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo**

Muito comuns: Alopecia generalizada, usualmente de natureza leve (G3-4: 4,1% em monoterapia).

Raras: Reações cutâneas generalizadas.

Desconhecida: Eritrodisestesia palmo-plantar.

#### **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo**

Comum: Artralgia, incluindo dor mandibular e mialgia.

#### **Distúrbios gerais e reações no local de administração**

Muito comuns: Reações no local da injeção podem incluir eritema, dor ardente, descoloração das veias e flebite local (G3-4: 3,7%) com NAVELBINE em monoterapia.

Comuns: Astenia, fadiga, febre, dor em diferentes locais, inclusive dor no peito e no local do tumor, foram relatadas por pacientes submetidos à terapia com NAVELBINE.

Raras: Necrose local. O posicionamento apropriado da agulha ou cateter intravenoso e a injeção em bolus, seguida por irrigação abundante da veia podem limitar estes efeitos.

Desconhecido: Calafrios G1-2.

#### **Investigações**

Desconhecido: Perda de peso.

Para a formulação oral de NAVELBINE foram relatadas as seguintes Reações Adversas a Medicamentos: distúrbios neuromotores, distúrbios do paladar, deficiência visual, insônia, disfagia, esofagite, ganho de peso, disúria, outro sintoma geniturinário.

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

## **10. SUPERDOSE**

### **Sintomas**

A superdose com NAVELBINE pode causar hipoplasia da medula óssea, algumas vezes associada com infecção, febre e íleo paralítico.

### **Procedimentos emergenciais**

Medidas gerais de suporte, juntamente com transfusão sanguínea e terapia com antibióticos de amplo espectro devem ser estabelecidas como necessárias pelo médico.

### **Antídoto**

Não há antídoto conhecido para a superdose de NAVELBINE.



Pierre Fabre

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

**III - DIZERES LEGAIS**

MS - 1.0162.0249

Farmacêutico Responsável:

Caroline Alves de Oliveira Accon Soares - CRF-RJ 17051

**Registrado por:**

Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda.

Rodovia BR 040, Km 37 - Areal - RJ - Brasil

CNPJ 33.051.491/0001-59

**Fabricado por:**

FAREVA PAU 1

Idron -França

**Importado por:**

Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda.

Rodovia BR 040, Km 37 - Areal - RJ - Brasil

CNPJ 33.051.491/0001-59

SAC 0800 021 8150

**NAVELBINE é uma marca registrada de Pierre Fabre Médicament**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/02/2022**



### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/02/2022	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2022	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2022	5. ADVERTÊNCIAS PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML 10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML
12/02/2021	0582135/21-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2021	0582135/21-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS III. Dizeres Legais	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML 10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML
06/07/2020	2169294/20-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/07/2020	2169294/20-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/07/2020	Revisão do item 9 (REAÇÕES ADVERSAS) da bula, conforme atualização da Bula aprovada pelo EMA como referência, a fim de extrapolar os dados de segurança e eficácia.	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML 10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML
31/01/2019	-	1470 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	Inclusão da Bula aprovada pela ANVISA em 08/01/2019 no Bulário Eletrônico	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML 10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML
18/01/2017	0093875/17-1	10278 – MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	Revisão geral da Bula conforme atualização da Bula aprovada pelo EMA	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML 10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML
23/09/2014	0791045/14-2	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	Inclusão de bula no bulário eletrônico	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML 10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML
07/03/2012	0190542/12-2	1470 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	Dizeres Legas	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML 10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML



Pierre Fabre

29/09/2011	848054/11-1	1470 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML 10 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML
------------	-------------	---	---	---	---	---	----------------	--------	--