

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NAVELBINE® 20 mg καψάκιο μαλακό
NAVELBINE® 30 mg καψάκιο μαλακό
NAVELBINE® 40 mg καψάκιο μαλακό
NAVELBINE® 80 mg καψάκιο μαλακό

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Κάθε καψάκιο μαλακό περιέχει

ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ			
	20 mg	30 mg	40 mg	80 mg
Vinorelbine ditartrate (mg)	27,70	41,55	55,40	110,80
Αντιστοιχεί σε Vinorelbine (INN) base (mg)	20	30	40	80

Για τα έκδοχα βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο μαλακό

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα και ως μονοθεραπεία
- Θεραπεία δεύτερης ή τρίτης γραμμής του προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε περιπτώσεις ασθενών ανθεκτικών στις ανθρακυκλίνες, ως μονοθεραπεία

4.2. Δοσολογία & τρόπος χορήγησης

Χορήγηση μόνο από του στόματος

Το μαλακό καψάκιο Navelbine να καταπίνεται με νερό χωρίς να μασάται ή να λείγεται. Συνιστάται να λαμβάνεται με λίγο φαγητό.

Ως μονοθεραπεία η συνιστώμενη δόση είναι:

Οι πρώτες τρεις δόσεις

60 mg/m² επιφάνειας σώματος, χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα για τις τρεις πρώτες εβδομάδες

Οι επόμενες δόσεις

Μετά τη χορήγηση της τρίτης δόσης, συνιστάται η αύξηση της δόσης σε 80 mg/m² εβδομαδιαίως, εφόσον γίνεται καλά ανεκτό (σημειολογική ανοχή), εκτός των ασθενών εκείνων των οποίων ο αριθμός ουδετερόφιλων κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων δόσεων με 60 mg/m², μειώθηκε μία φορά κάτω από 500/mm³ ή περισσότερες από μία φορά μεταξύ 500 και 1000/mm³. Για οποιαδήποτε προγραμματισμένη δόση που χορηγείται με 80 mg/m², εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων μειωθεί κάτω από 500/mm³, η χορήγηση θα καθυστερήσει έως την επαναφορά και η δόση θα μειωθεί από 80 mg/m² σε 60 mg/m², εβδομαδιαίως κατά τις 3 ακόλουθες χορηγήσεις.

Είναι πιθανό να ξαναγίνει κλιμάκωση της δόσης από τα 60 στα 80 mg/m² εβδομαδιαίως εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων δε μειωθεί κάτω από 500/mm³ ή περισσότερες από μία φορά

μεταξύ 500 και 1000/mm³ κατά τη διάρκεια 3 χορηγήσεων με 60 mg/m² σύμφωνα με τον τρόπο που προηγούμενα καθορίστηκε για τις τρεις πρώτες δόσεις.

Με βάση κλινικές μελέτες αποδείχθηκε ότι η από του στόματος δόση των 80 mg/m² αντιστοιχεί με αυτή των 30 mg/m² της ενδοφλέβιας μορφής και των 60 mg/m² με αυτή των 25 mg/m². Αυτή η αναλογία υπήρξε και η βάση των συνδυασμών στα θεραπευτικά σχήματα εναλλάσσοντας την ενδοφλέβια με την από του στόματος μορφή βελτιώνοντας έτσι την ευκολία της θεραπείας των ασθενών.

Για την αγωγή συνδυασμού, η δόση και το σχήμα θα προσαρμόζονται στο θεραπευτικό πρωτόκολλο.

Καψάκια διαφορετικών περιεκτικότητας (20 mg, 30 mg, 40 mg, 80 mg) διατίθενται ούτως ώστε να επιλεγεί ο πιο πλήρης συνδυασμός για τη σωστή δοσολογία.

Ο ακόλουθος πίνακας δίνει τη δόση που απαιτείται για τις ανάλογες τιμές του δείκτη επιφάνειας σώματος (Δ.Ε.Σ).

	60 mg/m ²	80 mg/m ²
Δείκτης Επιφάνειας Σώματος (m ²)	Δόση (mg)	Δόση (mg)
0,95 έως 1	60	80
1,05 έως 1,14	70	90
1,15 έως 1,24	70	100
1,25 έως 1,34	80	100
1,35 έως 1,44	80	110
1,45 έως 1,54	90	120
1,55 έως 1,64	100	130
1,65 έως 1,74	100	140
1,75 έως 1,84	110	140
1,85 έως 1,94	110	150
>= 1,95	120	160

Σε ασθενείς με Δείκτη Επιφάνειας Σώματος >= 2 m²,
η συνολική δόση δε θα ξεπερνά τα 160 mg εβδομαδιαίως.

Η κλινική εμπειρία δεν ανέδειξε σχετικές διαφοροποιήσεις στην ανταπόκριση της θεραπείας μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων σε ηλικία ασθενών, μπορεί όμως να θεωρηθεί δεδομένη μία μεγαλύτερη ευαισθησία σε πιο ηλικιωμένα άτομα.

Δεν έχει καθορισθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά.

Προσαρμογή της δόσης σε ειδικές κατηγορίες ασθενών: αναφέρεται στην παράγραφο 4.4: Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Οδηγίες για χρήση

Για να ανοίξετε τη συσκευασία:

1. Κόψτε το blister κατά μήκος της διακεκομμένης γραμμής
2. Αφαιρέστε το μαλακό πλαστικό περίβλημα
3. Πιέστε να βγει το καψάκιο μέσα από το αλουμινένιο περίβλημα

4.3. Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία στη Vinorelbine ή σε άλλα αλκαλοειδή της Vinca

Νόσος που να επηρεάζει σημαντικά την απορρόφηση

Ιστορικό σημαντικής χειρουργικής εκτομής του στομάχου ή του παχέος εντέρου

Αριθμός ουδετερόφιλων < 1500/mm³

Σοβαρή τρέχουσα ή πρόσφατη λοίμωξη (μέσα σε 2 εβδομάδες) ακόμα και αν δεν υπάρχει λευκοπενία

Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια μη συσχετιζόμενη με καρκινωματώδη διαδικασία

Κύηση
Γαλουχία
Ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία με οξυγόνο

Γενικά το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ιούς (εκτός του κίτρινου πυρετού) και itraconazole.

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

- Συνιστάται τα μαλακά καψάκια Navelbine να χορηγούνται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη χρησιμοποίηση χημειοθεραπευτικών.
- Εάν ο ασθενής μασήσει ή δαγκώσει κατά λάθος το καψάκιο, προχωρήστε στην έκπλυση του στόματος με νερό ή κατά προτίμηση με φυσιολογικό ορό. Στην περίπτωση που το καψάκιο κοπεί ή καταστραφεί, το υγρό περιεχόμενό του είναι ερεθιστικό και μπορεί να προκαλέσει βλάβη εάν έρθει σε επαφή με το δέρμα, τους βλενογόννους ή τους οφθαλμούς. Τα κατεστραμμένα καψάκια δε θα καταπίνονται και θα επιστρέφονται στο φαρμακείο ή στον θεράποντα ιατρό, ώστε να καταστραφούν καταλλήλως. Εάν κάποια επαφή συμβεί, πρέπει να γίνει άμεσα έκπλυση με αρκετό νερό ή φυσιολογικό ορό κατά προτίμηση.
- Σε περίπτωση εμέτου εντός ολίγων ωρών μετά τη λήψη του φαρμάκου, ποτέ δεν επαναλαμβάνεται η χορήγηση αυτής της δόσης. Υποστηρικτική αγωγή (όπως με μετοκλοπραμίδη) μπορεί να μειώσει την εμφάνιση αυτού του συμβάματος.
- Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να πραγματοποιείται κάτω από προσεκτικό αιματολογικό έλεγχο (προσδιορισμός αιμοσφαιρίνης, λευκοκυττάρων, ουδετερόφιλων και αιμοπεταλίων την ημέρα πριν από κάθε νέα χορήγηση).
 - Εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι κάτω από $1500/\text{mm}^3$ και/ή ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι μεταξύ 75000 και $100000/\text{mm}^3$, τότε η θεραπεία θα καθυστερεί έως την ανάνηψη.
 - Για τη ρύθμιση της δόσης από 60 σε $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ εβδομαδιαίως, μετά την τρίτη χορήγηση, βλέπε στην παράγραφο 4.2: Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης.
 - Για τη δοσολογία των $80 \text{ mg}/\text{m}^2$, εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι κάτω από $500/\text{mm}^3$ ή περισσότερες από μία φορές μεταξύ 500 και $1000/\text{mm}^3$, δε θα καθυστερεί μόνο η χορήγηση αλλά επίσης η δόση θα μειώνεται σε $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ εβδομαδιαίως. Είναι πιθανή η επανακλιμάκωση της δόσης από 60 σε $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ εβδομαδιαίως, βλέπε την παράγραφο 4.2: Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης.
- Κατά τις κλινικές μελέτες που η θεραπεία ξεκίνησε με $80 \text{ mg}/\text{m}^2$, μερικοί ασθενείς ανέπτυξαν έντονες ουδετεροπενικές επιπλοκές. Συνεπώς, συνιστάται η δόση έναρξης να είναι $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ αυξανόμενη σε $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ εάν η δόση γίνει ανεκτή όπως αυτό περιγράφηκε ανωτέρω.
- Εάν οι ασθενείς παρουσιάζουν σημεία ή συμπτώματα που να υποδηλώνουν λοίμωξη, επιβάλλεται άμεση διερεύνηση.
- Επίσης ιδιαίτερη προσοχή να λαμβάνεται όταν χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας.
- Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, συνιστάται μείωση της δόσης.
- Λόγω των χαμηλών επιπέδων αποβολής της Vinorelbine από τα νεφρά, δεν υφίσταται φαρμακοκινητικά αιτιολογία για μείωση της δόσης του Navelbine σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Λόγω όμως της έλλειψης στοιχείων περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, συνιστάται μεγάλη προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Τα μαλακά καψάκια Navelbine δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία που το πεδίο της περιλαμβάνει το ήπαρ.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο συνδυασμός του καψακίου Navelbine με άλλα φάρμακα με γνωστή μυελοτοξικότητα ενδεχομένως να επιτείνει τις μυελοκατασταλτικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Προηγούμενες μελέτες με τον συνδυασμό ενδοφλέβιου Navelbine και Cisplatin (συχνός συνδυασμός) δεν έδειξαν καμία αλληλεπίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Βέβαια η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας του συνδυασμού ήταν υψηλότερη από αυτήν που παρουσίασε το Navelbine μονοθεραπεία.

Ο συνδυασμός με επαγωγείς ή ανασταλτές του ισοενζύμου CYP 3A4 μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική του Navelbine, καθόσον φαίνεται να εμπλέκεται στον μεταβολισμό του.

Αλληλεπίδραση με την τροφή: Η ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν τροποποιεί την δράση της Vinorelbine.

Η ταυτόχρονη χορήγηση NAVELBINE με itraconazole πρέπει να αποφεύγεται, γιατί μειώνεται ο μεταβολισμός του αντιμυκητιακού παράγοντα από το ήπαρ και αυξάνεται έτσι η νευροτοξικότητά του.

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συγχορήγηση της NAVELBINE με mitomycin C γιατί αυξάνεται ο κίνδυνος τοξικότητας της vinorelbine στους πνεύμονες.

4.6. Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση:

Σε μελέτες με πειραματικά μοντέλα αναπαραγωγής, το Navelbine είχε εμβρυοτοξική και τερατογόνο δράση. Συνεπώς η χορήγηση του Navelbine αντενδείκνυται κατά την κύηση. Σε περίπτωση που υπάρξει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια θεραπείας, συνιστάται γενετικός έλεγχος.

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας:

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το Navelbine εισέρχεται στο γάλα κατά τον θηλασμό. Συνεπώς η χορήγηση του Navelbine αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το μαλακό καψάκιο Navelbine δε φαίνεται να μειώνει την ικανότητα των ασθενών να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα. Θα επισημαίνεται όμως στους ασθενείς ότι η ικανότητά τους να οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα μπορεί να επηρεασθεί.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συνολικά καταγεγραμμένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίστηκε από τις κλινικές μελέτες σε 138 ασθενείς (εκ των οποίων 76 με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα) οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη αγωγή μαλακών καψακίων Navelbine (πρώτες τρεις χορηγήσεις με 60 mg/m² εβδομαδιαίως ακολουθούμενες με 80 mg/m² εβδομαδιαίως).

Αιμοποιητικό Σύστημα:

Η ουδετεροπενία είναι η δόσο-περιοριστική τοξικότητα. Ουδετεροπενία 3^{ου} βαθμού (αριθμός ουδετερόφιλων μεταξύ 1000 και 500/mm³) παρατηρήθηκε στο 18,8% των ασθενών. Ουδετεροπενία 4^{ου} βαθμού (< 500/mm³) παρατηρήθηκε στο 23,2% των ασθενών και συνοδεύτηκε με πυρετό άνω των 38°C στο 3% των ασθενών. Λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 15,9% των ασθενών, αλλά μόνο το 5,8% αυτών ήταν σοβαρές. Η αναιμία ήταν συχνή αλλά μόνο ήπιας έως μέτριας έντασης (69,5% των ασθενών 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού).

Θρομβοκυτταροπενία μπορεί να συμβεί αλλά σπάνια είναι σοβαρή (8% των ασθενών με 1^{ου}-2^{ου} βαθμού).

Γαστρεντερικό Σύστημα:

Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες κατεγράφησαν και περιλαμβάνουν: Ναυτία (71% 1^{ου}-2^{ου}, 8,1% 3^{ου}, 0,6% 4^{ου} βαθμού), έμετος (52,8% 1^{ου}-2^{ου}, 4,3% 3^{ου}, 2,9% 4^{ου} βαθμού) και διάρροια (41,9% 1^{ου}-2^{ου}, 2,9% 3^{ου}, 2,2% 4^{ου} βαθμού). Δεν παρατηρήθηκαν συχνά συμπτώματα σοβαρής έντασης. Υποστηρικτική αγωγή (όπως μετοκλοπραμίδη) μπορεί να μειώσει την εμφάνισή τους.

Στοματίτιδα συνήθως ήπια, μέτρια εμφανίστηκε σε 8,7% (1^{ου}-2^{ου} βαθμού) των ασθενών.

Περιφερικό και Κεντρικό Νευρικό Σύστημα:

Οι νευρολογικές διαταραχές γενικά ήταν περιορισμένες στην επιβράδυνση των αντανακλαστικών των τενόντων (8% 1^{ου}-2^{ου} βαθμού των ασθενών) και συχνά όχι σοβαρές. Ένας ασθενής παρουσίασε μερικώς ανατάξιμη 3^{ου} βαθμού αταξία. Δυσκοιλιότητα νευρικής αιτιολογίας παρατηρήθηκε στο 9,4% των ασθενών (8% 1^{ου}-2^{ου} βαθμού) και σπάνια επιδεινώθηκε σε παραλυτικό ειλεό (1,4%). Παρατηρήθηκε ένα θανατηφόρο επεισόδιο παραλυτικού ειλεού. Η χορήγηση υπακτικών μπορεί να είναι κατάλληλη σε περιπτώσεις ασθενών με ιστορικό δυσκοιλιότητας και/ή ασθενών που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με μορφίνη ή με «μορφινομιμητικά» φάρμακα.

Δέρμα:

Αλωπεκία, συνήθως ήπια, μπορεί να εμφανισθεί σε ποσοστό 25,4% των ασθενών (1^{ου}-2^{ου} βαθμού).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ασθενείς που έλαβαν μαλακά καψάκια Navelbine ανέφεραν κόπωση (19,5% 1^{ου}-2^{ου} βαθμού), πυρετό (12,4% 1^{ου}-2^{ου} βαθμού), αρθραλγία περιλαμβανομένου πόνου στη γνάθο, πόνο στο στήθος και στην περιοχή του όγκου (5,2% 1^{ου}-2^{ου} βαθμού).

Καρδιαγγειακό Σύστημα:

Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές ισχαιμικής καρδιοπάθειας.

4.9. Υπερδοσολογία

- Εμπειρία σε άνθρωπο
Δεν έχει αναφερθεί λήψη υπερβολικής δόσης στον άνθρωπο με μαλακά καψάκια Navelbine, όμως αυτή μπορεί να καταλήξει σε απλασία του μυελού των οστών που μερικές φορές σχετίζεται με πυρετό, λοίμωξη και πιθανά με παραλυτικό ειλεό.
- Αντιμετώπιση υπερδοσολογίας
Γενικά υποστηρικτικά μέσα επιβάλλεται να δοθούν, μαζί με τη μετάγγιση αίματος, χορήγηση αιμοποιητικών παραγόντων και αντιβιοτικής αγωγής καθώς και ότι άλλο θεωρηθεί αναγκαίο από τον ιατρό. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο στην υπερδοσολογία του Navelbine.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: L01CA04 (Αλκαλοειδή της Vinca και ανάλογα)

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το Navelbine είναι αντινεοπλασματικός κυτταροστατικός παράγοντας που ανήκει στην οικογένεια των αλκαλοειδών της Vinca, αλλά σε αντίθεση με τα άλλα αλκαλοειδή, στο vinorelbine έχει δομικά τροποποιηθεί ο δακτύλιος της καθαρανθίνης.

Ο μοριακός στόχος δράσης του προϊόντος είναι η δυναμική ισορροπία της τουμπουλίνης στο σύστημα των μικροσωληνίσκων του κυττάρου.

Το Navelbine αναστέλλει τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης. Δρα κατά προτίμηση στους μιτωτικούς μικροσωληνίσκους της ατράκτου, ενώ οι αξονικοί μικροσωληνίσκοι επηρεάζονται μόνο σε υψηλές συγκεντρώσεις. Η ελικοποίηση της τουμπουλίνης είναι μικρότερη από αυτή της Vincristine.

Το Navelbine παρεμποδίζει τη μίτωση στη φάση G₂-M, προκαλώντας τον θάνατο του κυττάρου στη μετάφαση ή κατά τη διάρκεια της επόμενης μίτωσης.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση, το Navelbine απορροφάται ταχέως και η T_{max} επιτυγχάνεται μεταξύ 1,5 και 3 ωρών, με μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα (C_{max}) 130 ng/ml

μετά από δόση 80 mg/m². Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 40% και η ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει τα επίπεδα της Vinorelbine.

Η από του στόματος vinorelbine 60 και 80 mg/m² καταλήγει σε συγκρίσιμα επίπεδα αίματος με αυτά που προκύπτουν από τα 25 και 30 mg/m² της ενδοφλέβιας μορφής αντίστοιχα.

Η ενδοατομική ποικιλότητα των επιπέδων είναι παρόμοια μετά την ενδοφλέβια και την από του στόματος χορήγηση.

Υπάρχει αναλογική αύξηση μεταξύ των επιπέδων του αίματος και της δόσης.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες πλάσματος είναι ασθενής (13,5%), όμως η vinorelbine συνδέεται ισχυρά με τα έμμορφα συστατικά και ιδιαίτερα τα αιμοπετάλια (78%).

Η Vinorelbine έχει ευρεία κατανομή στον οργανισμό και ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι μεγάλος, κυμαινόμενος από 11-21,1 kg⁻¹ μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και το οποίο υποδηλώνει την έντονη και εκτεταμένη πρόσληψή της στους ιστούς.

Υπάρχει σημαντική πρόσληψη της vinorelbine στους πνεύμονες, όπως εκτιμήθηκε με χειρουργική πνευμονική βιοψία και απεδείχθη ότι ο μέσος λόγος συγκέντρωσης ιστού/πλάσματος ήταν μεγαλύτερος κατά 300 φορές από ότι στον ορό αίματος.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της vinorelbine είναι 35 έως 40 ώρες.

Το από του στόματος Navelbine αποβάλλεται κυρίως μέσω της χολής και ασθενέστερα στα ούρα.

Η αναλλοίωτη vinorelbine είναι η κύρια ουσία που ανιχνεύεται στα κόπρανα και στα ούρα. Η 4-O-deacetyl-vinorelbine είναι ένας ενεργός μεταβολίτης που ανιχνεύθηκε στο αίμα και αποβάλλεται στην χολή. Η γλουκουρονική ή θειούχος σύζευξη δεν εμπλέκεται στον μεταβολισμό της vinorelbine.

5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

- Μεταλλαξιγόνο και καρκινογενετικό δυναμικό

Η αλληλεπίδραση του Navelbine με τη άτρακτο κατά τη μίτωση μπορεί να προκαλέσει λανθασμένη κατανομή των χρωματοσωμάτων. Το Navelbine σε μελέτες με ζώα προκάλεσε ανευπλοειδία και πολυπλοειδία. Κατά συνέπεια μπορεί να υποτεθεί ότι το Navelbine θα έχει μεταλλαξιγόνο δράση και στον άνθρωπο. Σε αντίθεση οι μελέτες, με το Navelbine χορηγούμενο ενδοφλέβια κάθε 2 εβδομάδες, για την καρκινογεννητική δράση του, ήταν αρνητικές.

- Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα το Navelbine είχε εμβρυοτοξική και τερατογόνο δράση. Η NOEL στους επίμυς ήταν 0,26 mg/kg κάθε 3 ημέρες.

Κατά τη χορήγηση vinorelbine στην κύηση και μετά την κύηση σε επίμυς, σε δόσεις 1,0 mg/kg ενδοφλέβια κάθε 3 ημέρες, παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην αύξηση βάρους του κυήματος έως την 7^η εβδομάδα.

- Φαρμακολογική ασφάλεια

Δεν παρατηρήθηκε καμία αιμοδυναμική επίδραση σε σκύλους μετά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης vinorelbine. Παρουσιάστηκαν μόνο μερικές μη σημαντικές διαταραχές της επαναπόλωσης όπως και για όλα τα αλκαλοειδή της Vinca που εξετάστηκαν. Δεν παρουσιάστηκε καμία δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα μετά από χορήγηση επανειλημμένων δόσεων (μελέτη 39 εβδομάδων) vinorelbine στα πρωτεύοντα.

- Οξεία τοξικότητα σε ζώα

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας σε πειραματικά μοντέλα αποτελούνται από: αλωπεκία, αφύσικη συμπεριφορά (νωθρότητα, εξάντληση), πνευμονικές βλάβες, απώλεια βάρους και διάφορους βαθμούς υποπλασίας μυελού των οστών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα

Ethanol, water purified, glycerol, macrogol 400

Κενό καψάκιο: gelatin glycerol, (d-sorbitol και 1,4-sorbitan)*, χρωστική ουσία E172 και E171, medium chain triglycerides, (phosphatidylcholine, glycerides, ethanol)**

Edible printing ink: E120, hypromellose, propyleneglycol

*anidrisorb 85/70

**phosal 53 mct

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3. Διάρκεια ζωής

36 μήνες για καψάκιο μαλακό 20 mg & 30 mg

24 μήνες για καψάκιο μαλακό 40 mg & 80 mg

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Πρέπει να διατηρούνται στο ψυγείο (2°C-8°C) στη μη ανοιγμένη αρχική τους συσκευασία.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυτίο που περιέχει 1 blister από PVC/PVDC αλουμίνιο με φύλλο ασφαλείας για τα παιδιά.

Κουτί με ένα blister περιέχει 1 μαλακή κάψουλα 20, 30, 40 ή 80 mg.

6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Το μαλακό καψάκιο Navelbine καταπίνεται με νερό χωρίς να μασάται ή να λείχεται. Συνιστάται να λαμβάνεται με λίγο φαγητό.

Το μαλακό καψάκιο Navelbine πρέπει να λαμβάνεται αυστηρά δια της στοματικής οδού.

Για λόγους ασφάλειας, πρέπει οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο καψάκιο να επιστρέφεται στον ιατρό ή στο φαρμακείο για καταστροφή σύμφωνα με τις τοπικές διαδικασίες καταστροφής κυτταροτοξικών.

Για προφύλαξη κατά την χρήση, βλέπε παράγραφο 4.4: Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση.

6.7. Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

Pierre Fabre Farmaka A.E.

Λεωφ. Μεσογείων 350,

153 41 Αγ. Παρασκευή - Αττική

ΤΗΛ.: 210 72 34 582

FAX: 210 72 34 589

7. ΔΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

NAVELBINE® 20 mg καψάκιο μαλακό: 41579/23-9-2008

NAVELBINE® 30 mg καψάκιο μαλακό: 41580/23-9-2008

NAVELBINE® 40 mg καψάκιο μαλακό: 41581/23-9-2008

NAVELBINE® 80 mg καψάκιο μαλακό: 41583/23-9-2008

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης άδειας κυκλοφορίας: 5-8-2003

Ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας: 23-9-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

23-9-2008