KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
NAVELBINE 20 mg yumuşak kapsül
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde :
Vinorelbin tartarat 27.70mg (20mg vinorelbin baza eşdeğer)

Yardımcı maddeler:
D-sorbitol……10.54 mg
Etanol anhidroz……..5 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Yumuşak kapsül
Üzerinde N20 baskısı olan oval, açık kahverengi kapsüller

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1.Terapötik endikasyonlar
Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde 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/m^2 doz haftada bir kez uygulanır.

Daha sonraki uygulamalar
Üçüncü uygulamadan sonra, NAVELBINE dozunun, 60 mg/m^2 dozundaki ilk üç uygulama sırasında nötrofil sayısı bir kez 500/mm^3 ya da birden fazla 500-1000/mm^3 arasında saptanan hastalar dışında, haftada bir kez 80 mg/m^2 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/m^2 dozda kullanılması planlanan herhangi bir uygulamada, nötrofil sayısı 500/mm^3 altındaysa ya da birden fazla 500-1000/mm^3 arasında olduğunda uygulama nötrofil sayısı düzelinceye kadar ertelenmeli ve doz sonraki üç uygulamada haftada 80 mg/m^2'den 60 mg/m^2'ye düşürülmelidir.

80 mg/m^2/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/m^2 doz verilen ilk 3 uygulama süresince 500/mm^3 altına düşmediyse ya da birden çok kez 500 ile 1000/mm^3 arasında olmadıysa, haftalık doz tekrar 60 mg/m^2'den 80 mg/m^2'ye yükseltilebilir.

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

Klinik çalışmalarla, 80 mg/m^2 oral dozun 30 mg/m^2 i.v forma ve 60 mg/m^2 oral dozun 25 mg/m^2 i.v doza karşılık geldiği gösterilmiştir.
Bu özellik, hastanın tedaviye uyumunu artıran i.v ve oral formların değiştirilerek kullanılabildiği kombinasyon rejimlerinin temeli olmuştur.
Kombinasyon tedavilerinde, doz ve tedavi şeması tedavi protokolüne uyarlanır.

Vücut yüzey alanı (VYA)≥ 2 m^2 olan hastalar dahil olmak üzere toplam doz 60 mg/ m^2 dozda haftada 120 mg ve 80 mg/ m^2 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 yönergelere uyulmalıdır (bkz. bölüm 6.6).

Karaciğer yetmezliği
NAVELBINE hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda [bilirubin < 1.5 x ÜNS (üst normal sınır) ve ALAT (alanin amino transferaz) ve/veya ASAT (aspartat amino transferaz) 1.5 -2.5 x ÜNS] 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 ÜNS) NAVELBINE 50 mg/m²/hafta dozunda uygulanmalıdır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar için yeterli farmakokinetik, etkililik ve güvenlilik verisi bulunmadığından NAVELBINE uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda güvenlilik ve etkililiği 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 alkaloitlerine veya herhangi bir başka bileşenine karşı bilinen hipersensitivite (bkz. bölüm 6.1)
- Emilimi önemli ölçüde etkileyen hastalıklar
- Daha önce geçirilmiş olan önemli bir mide ya da ince bağırsak cerrahi rezeksiyonu.
- Nötrofil sayısının <1.500/mm^3 olması ya da halen veya yakın zamanda (2 hafta içinde) geçirilmiş ciddi infeksiyon
- Trombosit sayısı < 100.000/mm^3
- Gebelik (bkz. bölüm 4.6)
- Ciddi karaciğer yetmezliği
- Laktasyon (bkz. bölüm 4.6)
- Uzun süreli oksijen tedavisi gerektiren hastalar
- Sarı humma aşısı ile kombinasyon (bkz. bölüm 4.5)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel uyarılar
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 gözlere 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. 5-HT_3 antagonistleri (örn. ondansetron, granisetron) gibi ilaçlarla destek tedavi ile kusmanın oluşması azaltılabilir (bkz. bölüm 4.5).

Oral NAVELBINE ile bulantı/kusma insidansı İ.V. formülasyona göre daha yüksektir. Antiemetiklerle primer profilaksi önerilir. Bulantı ve kusma sıklığında azalma gösterdiğinden kapsüllerin bir miktar gıda ile birlikte verilmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2).

Eşzamanlı morfin veya opioid analjezik alan hastalar için laksatiflerin ve bağırsak hareketliliğinin dikkatle izlenmesi önerilir. Laksatiflerin reçetelenmesi, daha önce kabızlık öyküsü olan hastalarda uygun olabilir.

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

Doz hematolojik duruma göre belirlenmelidir.

- Nötrofil sayısı 1.500/mm^3 altındaysa ve/veya trombosit sayısı 100.000/mm^3 altındaysa, tedavi bu değerler düzelinceye kadar ertelenmelidir.
- Dozu haftada 60 mg/m^2'den 80 mg/m^2'ye yükseltmek için, üçüncü uygulamadan sonra lütfen bölüm 4.2'ye bakınız.
- 80 mg/m^2 doz uygulamalarında, nötrofil sayısı 500/mm^3 altındaysa ya da birden fazla kez 500/mm^3 ile 1.000/mm^3 arasında kaldıysa, uygulama yalnızca ertelenmekle kalmamalı, aynı zamanda doz haftada 60 mg/m^2'ye düşürülmelidir. Dozun 60 mg/m^2'den 80 mg/m^2'ye yükseltilmesi mümkün olduğunda lütfen bölüm 4.2'ye bakınız.

80 mg/m^2 doz ile tedaviye başlanan klinik çalışmalarda performans durumu kötü olan az sayıda hastada aşırı nötropenik komplikasyonlar gelişmiştir. Bu nedenle 60 mg/m^2 doz ile tedaviye başlanması ve bölüm 4.2'de tanımlandığı gibi doz tolere edildikten sonra 80 mg/m^2 doza çıkılması önerilir.

Enfeksiyonu düşündüren belirti ve semptomları olan hastalarda hemen araştırma yapılmalıdır.
Bu ürünün özellikle sarı humma aşısı ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir ve diğer canlı atenü aşılarla eşzamanlı kullanımı önerilmez.

Kullanım için özel önlemler
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 eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır.

Bu ürün özellikle sarı humma aşısı ile kontrendikedir ve diğer canlı zayıflatılmış aşılarla birlikte kullanımı tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.3.)

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

Oral NAVELBINE aşağıdaki dozlarda karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmıştır:
- Hafif karaciğer yetmezliği olan (bilirubin < 1.5 x ÜNS ve ALAT ve/veya ASAT 1.5-2.5 x ÜNS) hastalarda 60 mg/m^2;
- Orta derecede karaciğer yetmezliği olan (bilirubin 1.5-3 x ÜNS; ALAT ve ASAT düzeyleri ne olursa olsun) hastalarda 50 mg/m^2.

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 4.2 ve 5.2).

Böbrek yoluyla atılımı az olduğundan, dozun böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda azaltılması için farmakokinetik bir gerekçe bulunmamaktadır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Bu ürün sorbitol içermektedir. Nadir kalıtımsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Oral kullanım için tıbbi ürünlerdeki sorbitol içeriği, eşzamanlı olarak uygulanan oral kullanım için diğer tıbbi ürünlerin biyoyararlanımını etkileyebilir.

Bu ürün her dozda 100mg'dan az olacak miktarda etanol (alkol) içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tüm sitotoksiklerdeki ortak etkileşimler

Eşzamanlı kullanım kontrendikasyonu:

Sarı humma aşısı: Tüm sitotoksiklerde olduğu gibi ölümcül yaygın aşı hastalığı riski.

Önerilmeyen eşzamanlı kullanımlar:

Canlı atenü aşılar (sarı humma aşısı için bkz. Eşzamanlı kullanımı kontrendikedir) tüm sitotoksiklerde olduğu gibi, genel aşı hastalığı riski, muhtemelen ölümcül. Bu risk altta yatan hastalık nedeniyle immün sistemi baskılanmış hastalarda artmıştır. Bu durumda varsa inaktif bir aşı (poliomiyelit) kullanılması önerilir.

Fenitoin ve fosfenitoin: Sitotoksik ilaç tarafından fenitoin veya fosfenitoinin emiliminde azalma olmasına bağlı olarak konvülziyonların alevlenme riski ya da fenitoinin hepatik metabolizmayı arttırmasına bağlı olarak sitotoksik ilacın toksisitesinde artış ya da etkililik kaybı.

Itrakonazol: tüm vinka alkaloidlerde olduğu gibi, hepatik metabolizmanın azalmasına bağlı olarak vinka alkoloidlerin artmış nörotoksisitesi.

Kullanım için özel dikkat isteyen etkileşimler:

Tümoral hastalıklarda trombotik risk artışı nedeniyle sıklıkla antikoagülan 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) değeri sık olarak takip edilmelidir.

Makrolidler (Klaritromisin, eritromisin, telitromisin)

Karaciğer metabolizmasında klaritromisin, eritromisin veya telitromisin azalması nedeniyle, anti-mitotik ajanlarda toksisite artışı riski

Yakın klinik izlem ve laboratuvar izlemi gerektirir. Mümkünse alternatif bir antibiyotik kullanılır.

Kobisistat

Karaciğer metabolizmasındaki kobisistat nedeniyle, antimitotik nörotoksisitesinde artış.

Yakın klinik izlem ve anti-mitotik ajanların mümkün olan uygun dozda uygulanmasını gerektirir.

Dikkat edilmesi gereken eşzamanlı kullanımlar:

Siklosporin, takrolimus, everolimus, sirolimus: Lenfoproliferasyon riski ile birlikte aşırı immünodepresyon.

Vinka alkaloitlerine özgü etkileşimler

Önerilmeyen eşzamanlı kullanımlar:

İtrakonazol, posakonazol, ketakonazol: Hepatik metabolizmalarının azalmasına bağlı olarak vinka alkaloitlerinin nörotoksisitesinde artış.

Kullanım için özel dikkat isteyen etkileşimler:
Proteaz inhibitörleri: Proteaz inhibitörleri neden olduğu hepatik metabolizmalarının azalmasına bağlı olarak vinka alkaloitlerinin toksisitesinde artış. Yakın klinik izlem ve bunun sonucunda kemoterapi dozajında azalma gereklidir.

Dikkat edilmesi gereken eşzamanlı kullanımlar:
Mitomisin C: Bronkospazm ve dispne riskinde artış, nadiren interstisyel pnömoni gözlenmiştir.

Vinka alkaloitleri P-glikoproteinin bir substratı olarak bilindiğinden ve bu konuda özgün bir çalışma olmadığından NAVELBINE ile bu membran taşıyıcısının güçlü modülatörlerinin 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 boyunca 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 (bkz. bölüm 4.4).

5-HT_3 antagonistleri (örn. ondansetron, granisetron) gibi antiemetik ilaçlar NAVELBINE farmakokinetiğini değiştirmez (bkz. bölüm 4.4).

Faz I klinik çalışmada, intravenöz vinorelbin ve lapatinib kombinasyonunun incelenmesi ve grade 3/4 nötropeni insidansında artış önerildi. Bu çalışmada günde 1.000 mg lapatinib ile kombine edilen intravenöz vinorelbin her 3 haftada bir 1. ve 8. günlerde 22.5 mg / m^2 olarak önerilmiştir. Bu tip kombinasyonlarda uygulama dikkatli yapılmalıdır.

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/Kadınlar ve erkeklerde doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Vinorelbinin genotoksik potansiyeli nedeniyle (bkz. bölüm 5.3), ~~D~~doğurganlık çağında olan kadınlar, tedavi sırasında ve tedaviden sonra 7 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.
Erkekler tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 4 ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmalıdır. Vinorelbin genotoksik olduğundan, tedaviden sonra gebe kalmak isteyenler için genetik danışmanlık da önerilir.

Gebelik dönemi
NAVELBINE'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Hamile kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda üreme çalışmalarına göre vinorelbin, embriyotoksik ve teratojeniktir (bkz. bölüm 5.3).

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

Hayvanlar üzerindeki çalışmalara ve ilacın farmakolojik etkisine dayanarak; embriyonik ve fetal anormallikler için potansiyel risk bulunmaktadır.

NAVELBINE gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Tedavi esnasında hasta hamile kalırsa, ölü doğum riskine karşı bilgilendirilmelidir ve dikkatlice takip edilmelidir. Genetik danışmanlık alma konusunda doktorunuza danışınız.

Laktasyon dönemi
Vinorelbinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.
Vinorelbinin süte geçişi hayvanlarda çalışılmamıştır.
Emzirmeye bağlı risk dışlanamadığından 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 4 ay çocuk sahibi olmamaları önerilir. Vinorelbin tedavisinin sonucu olarak geri dönüşümsüz infertilite olasılığı nedeniyle tedavi öncesinde spermlerin korunmasına ilişkin tavsiye alınmaldır.

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 (bkz. bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler
İstenmeyen etkiler için bildirilen toplam sıklık, önerilen NAVELBINE tedavisi (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 toplanan ek advers reaksiyonlar ve klinik araştırmalar, sıklık bilinmemekle birlikte MedDRA sınıflamasına göre eklenmiştir.

Reaksiyonlar NCI yaygın toksisite ölçütlerine göre tanımlanmıştır.
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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 nötropeni, 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 sisplatin, kapesitabin, 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; derece 2; derece 3; derece 4; derece 1-4; derece 1-2; derece 3-4) göre tanımlanmıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok yaygın: Farklı yerlerde ve nötropeni olmaksızın bakteriyel, viral ya da fungal enfeksiyonlar, derece 1-4: %12.7; derece 3-4: %4.4
Yaygın: Kemik iliği depresyonu ve/veya immün sistem yetmezliğinden kaynaklanan bakteriyel, viral ya da fungal enfeksiyonlar (nötropenik enfeksiyonlar). Nötropenik enfeksiyonlar derece 3-4: %3.5
Bilinmiyor: Nötropenik sepsis, zaman zaman ölümcül komplike septisemi. Ciddi sepsis, bazen organ yetmezliği ile birlikte. Septisemi.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Nötropeniye yol açan kemik iliği depresyonu geri dönüşümlüdür ve doz sınırlayıcı toksisitesidir. Derece 1-4: %71.5; derece 3: %21.8; derece 4: %25.9. Lökopeni derece 1-4: %70.6; derece 3: %24.7; derece 4: %6. Anemi derece 1-4: %67.4; derece 3-4: %3.8. Trombositopeni derece 1-2: %10.8
Yaygın: 38 °C üzerinde ateş ile birlikte febril nötropeniyi de içeren derece 4 nötropeni: %2.8
Bilinmiyor: Trombositopeni derece 3-4. Pantositopeni.

Endokrin hastalıkları
Bilinmiyor: Uygunsuz antidiüretik hormon salgısı (SIADH)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: Anoreksi derece 1-2: 34.5%, derece 3-4: 4.1%
Yaygın olmayan: Hiperglisemi

Bilinmiyor: Ciddi hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: İnsomnia derece 1-2: %2.8

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Duyusal bozukluklar derece 1-2: %11.1 genellikle tendon refleksi kaybı ile sınırlı olup nadiren şiddetlidir.
Yaygın: Nöromotor bozukluklar derece 1-4: %9.2 ;derece 3-4: %1.3. Baş ağrısı derece 1-4: 4.1%, derece 3-4: %0.6. Baş dönmesi: derece 1-4: %6; derece 3-4: %0.6. Tat bozuklukları derece 1-2: %3.8.
Yaygın olmayan: Ataksi derece 3: %0.3.
Bilinmiyor: Posterior reversibl ensefalopati sendromu

Göz hastalıkları
Yaygın: Görme bozuklukları derece 1-2: %1.3

Kardiyak hastalıkları
Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği ve kardiyak aritmi hastalıklar
Bilinmiyor: Kardiyak tıbbi öyküsü veya kardiyak risk faktörleri bulunan hastalarda miyokard enfarktüsü.

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Arteriel hipertansiyon derece 1-4: %2.5; derece 3-4: %0.3
Arteriel hipotansiyon derece 1-4: %2.2; derece 3-4: %0.6

Solunum, göğüs bozukluklar ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Dispne derece 1-4: %2.8; derece 3-4: %0.3. Öksürük derece 1-2: %2.8
Bilinmiyor: Pulmoner emboli

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı derece 1-4: %74.7 ; derece 3-4: %7.3. Kusma derece 1-4: %54.7; derece 3-4: %6.3. Destekleyici tedaviler (örneğin oral setronlar) bulantı ve kusmayı azaltabilir. Diyare derece 1-4: %49.7; derece 3-4: %5.7; derece 3-4: %4.1. Stomatit derece 1-4: %10.4; derece 3-4: %0.9. Karın ağrısı: derece 1-4: %14.2. Konstipasyon derece 1-4: %19; derece 3-4: %0.9. Önceden konstipasyon hikayesi olan ve/veya morfin veya morfin benzerleriyle eşzamanlı tedavi uygulanan hastalara laksatif reçete edilmesi gerekebilir. Gastrik bozukluklar derece 1-4: %11.7
Yaygın: Özofajit derece 1-3: %3.8 ; derece 3: %0.3. Disfaji derece 1-2: %2.3
Yaygın olmayan: Paralitik ileus derece 3-4: %0.9 (nadiren ölümcül). Normal barsak hareketleri geri geldikten sonra tedaviye devam edilebilir.
Bilinmiyor: Gastrointestinal kanama

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın: Hepatik bozukluklar: derece 1-2: %1.3
Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon testlerinin geçici artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok yaygın: Genellikle hafif nitelikte alopesi: derece 1-2: %29.4.
Yaygın: Deri reaksiyonları derece 1-2: %5.7

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Çene ağrısı dahil olmak üzere artralji, miyalji derece 1-4: %7, derece 3-4: %0.3

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: Dizüri derece 1-2: %1.6. Diğer genitoüriner semptomlar derece 1-2: %1.9

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Yorgunluk/halsizlik derece 1-4: %36.7; derece 3-4: %8.5. Ateş derece 1-4: %13.0, derece 3-4: %12.1
Yaygın: Tümör bölgesi dahil olmak üzere ağrı derece 1-4: %3.8, derece 3-4: %0.6. Titreme: derece 1-2: %3.8

Araştırmalar
Çok yaygın: Kilo kaybı derece 1-4: %25, derece 3-4: %0.3
Yaygın: Kilo artışı derece 1-2: %1.3

Navelbine'nin intravenöz formülasyonu için aşağıdaki ek advers reaksiyonlar bildirilmiştir: sistemik alerjik reaksiyonlar, şiddetli parasteziler, alt ekstremitelerin zayıflığı, kalp ritm bozuklukları, kızarma, periferik soğukluk, kollaps, anjina pektoris, bronkospazm, interstisyel pnömoni, pankreatit, palmar plantar eritrodisestezi sendromu, akut solunum sıkıntısı sendromu

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar
NAVELBINE doz aşımı bazen infeksiyon, ateş, paralitik ileus ve hepatik bozukluklar ile birlikte olan 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: Antineoplastik ajanlar, Vinka alkaloidleri ve analogları
ATC Kodu: L01CA04

Vinorelbin vinka alkaloitleri ailesinden bir antineoplastik ilaç olmakla birlikte, diğer tüm vinka alkaloitlerinden farklı olarak vinorelbinin katarantin kısmı yapısal olarak değiştirilmiştir. Etkisini, moleküler düzeyde, hücrenin mikrotübül aygıtındaki tübülinin dinamik dengesi üzerinde gösterir. Tübülin polimerizasyonunu inhibe eder ve tercihen mitotik mikrotübüllere bağlanır, aksonal mikrotübülleri yalnızca yüksek konsantrasyonlarda etkiler. Tübülin spiralizasyonunun indüksiyonu vinkristine göre daha azdır.
Vinorelbin mitozu G2-M evresinde bloke ederek, interfazda ya da mitoz ardından hücre ölümüne sebep olur.

NAVELBINE'in pediatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Rabdomiyosarkom, diğer yumuşak doku sarkomları, Ewing sarkomu, liposarkom, sinoviyal sarkom, fibrosarkom, merkezi sinir sistemi kanseri, osteosarkom ve nöroblastom da dahil olmak üzere tekrarlayan solid tümörleri olan ve üç haftada bir 1. ve 8. Günlerde veya sekiz haftada bir 6 hafta süreyle haftada bir30-33,75 mg/m² dozunda intravenöz vinorelbin uygulanan 33 ve 46 pediatrik hastanın dahil edildiği iki tek kollu Faz II çalışmadan elde edilen klinik veriler, anlamlı klinik etkililik ortaya koymamıştır. Toksisite profili erişkin hastalarda bildirilene benzer bulunmuştur (bkz. bölüm 4.2).

5.2.Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler
Vinorelbinin farmakokinetik özellikleri kanda değerlendirilmiştir.

Emilim:
Vinorelbin, ağız yolundan uygulamadan sonra hızla emilir ve 80 mg/m^2 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 maruziyetini değiştirmez.

60 mg/m^2 ve 80 mg/m^2 dozlarında oral vinorelbin, 25 mg/m^2 ve 30 mg/m^2 dozunda i.v formda vinorelbinin kanda ulaştığı konsantrasyona karşılık gelir.

Kanda bulunan vinorelbin, 100 mg/m^2 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 (7.5-39.7 1/kg) olup, yaygın doku dağılımı gösterir.

Plazma proteinlerine bağlanması zayıftır (%13.5); vinorelbin kan hücrelerine, özellikle de trombositlere fazla 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 karboksilesteraz ile oluşan kandaki ana metaboliti 4-O-deasetil vinorelbin dışında bu metabolitlerden hiçbiri aktif değildir.
Sülfat ya da glukuronat konjugatı bulunmaz.

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

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

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:
Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
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 ÜNS ve ALAT ve/veya ASAT 1.5-2.5 x ÜNS) 60 mg/m² doz sonrasında ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (bilirubin 1.5-3 x ÜNS ve ALAT ve ASAT düzeyi ne olursa olsun) 50 mg/m² doz sonrasında değişmemiştir. Vinorelbinin toplam klirensi, normal karaciğer fonksiyonlu hastalardaki klirens ile karşılaştırıldığında, ne hafif ve orta derecede bozukluğu olan hastalarda modifiye olmuş, ne de karaciğer bozukluğu olan hastalarda değişmiştir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda veri bulunmadığından NAVELBINE bu hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Yaşlı hastalar:
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri 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 (bkz. bölüm 4.2).

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki
Kandaki vinorelbin maruziyeti ile lökosit ya da PMN (polimorfonükleer nötrofil) azalması arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri
Mutajenik ve karsinojenik potansiyel
Mitoz sırasında NAVELBINE'nin akromatik iğ ipliği ile etkileşimi kromozomların yanlış dağıtımına neden olabilir. Hayvan çalışmalarında intravenöz NAVELBINE anöploidi ve poliploidiye neden olmuştur. Vinorelbin kromozom hasarına yol açmıştır, fakat Ames testinde mutajenik bulunmamıştır. Vinorelbinin insanda mutajenik etkilere sebep olabileceği düşünülmektedir (anöploidi ve poliploidi indüksiyonu).
Ürünün toksik etkilerinden kaçınmak amacıyla NAVELBINE'nin iki haftada bir intravenöz olarak uygulandığı karsinojenite çalışmaları negatif bulunmuştur.

Üreme çalışmaları
Vinorelbin, hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında, embriyo-feto-letal ve teratojenik bulunmuştur. Sıçanda toksik olmayan dozu her üç günde bir 0.26 mg/kg'dır.
Sıçanlara her üç günde 1.0 mg/kg IV dozda perinatal ya da postnatal uygulamadan sonra 7.haftaya kadar olan yavrularda gecikmiş kilo alımı gözlenmiştir.

Farmakolojik güvenlilik
Tolere edilebilen en yüksek dozda vinorelbin alan köpeklerde, hemodinamik etkilere rastlanmamıştır; test edilen diğer vinka alkaloitlerinde 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.

Hayvanlarda aşırı doz
Deney hayvanlarında doz aşımı semptomları kıl kaybı, anormal davranış (halsizlik, uyku hali), pulmoner lezyonlar, kilo kaybı ve değişen derecelerde kemik iliği aplazisinden oluşmaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içi sıvısı:
Etanol anhidroz
Saf su
Gliserol
Macrogol 400

Kapsül kılıfı:
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
Propilen glikol

6.2. Geçimsizlikler
Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
2C° -8C° arasında (buzdolabında) saklayınız. Orijinal ambalajında sıkıca kapalı olarak 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 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
3. Kapsülü alüminyum folyodan iterek çıkarınız

7. RUHSAT SAHİBİ
PIERRE FABRE İLAÇ A.Ş.
Anel İş Merkezi Yamanevler Mah.
Site Yolu Sok. No:5/27
34768 Ümraniye - İSTANBUL
Tel : 0 216 636 74 00
Faks: 0 216 636 74 04

8. RUHSAT NUMARASI
120/22

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 29.05.2006
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ