

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1 - BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NAVELBINE 20 mg yumuşak kapsül

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/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

düzelinceye kadar ertelenmeli ve doz sonraki üç uygulamada haftada 80 mg/m²'den 60 mg/m²'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/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 tedavilerinde, doz ve tedavi şeması tedavi protokolüne uyarlanır.

Vücut yüzey alanı (VYA) ≥ 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 özgül yönergeler 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 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 infeksiyon
- Trombosit sayısı $< 100000/\text{mm}^3$
- 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-HT₃ 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 $1500/\text{mm}^3$ altındaysa ve/veya trombosit sayısı $100000/\text{mm}^3$ altındaysa, tedavi bu değerler düzelinceye 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.
- $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ doz uygulamalarında, nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ altındaysa ya da birden fazla kez $500/\text{mm}^3$ ile $1000/\text{mm}^3$ arasında kaldıysa, uygulama yalnızca ertelenmekle kalmamalı, aynı zamanda doz haftada $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 'ye düşürülmelidir. Dozun $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 'den $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ 'ye yükseltilmesi mümkün olduğunda lütfen bölüm 4.2'ye bakınız.

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

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 alkaloidleri gibi) kombinasyonu 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.)

Oral NAVELBINE aşağıdaki dozlarda karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmıştır:

- Hafif karaciğer yetmezliği olan (bilirubin $< 1.5 \times \text{ÜNS}$ ve ALAT ve/veya ASAT $1.5-2.5 \times \text{ÜNS}$) hastalarda $60 \text{ mg}/\text{m}^2$;
- Orta derecede karaciğer yetmezliği olan (bilirubin $1.5-3 \times \text{ÜNS}$; ALAT ve ASAT düzeyleri ne olursa olsun) hastalarda $50 \text{ mg}/\text{m}^2$.

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. Fruktoz intoleransı gibi nadir görülen kalıtsal sorunları olan hastaların bu kapsülleri kullanmamaları gerekmektedir.

Bu ürün her dozda 100mg'dan az olacak miktarda etanol (alkol) içermektedir, bu miktar normal terapötik dozlarda hasta için herhangi bir risk taşımaz.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tüm sitotoksiklerdeki ortak etkileşimler

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 varsa inaktif bir aşı (poliomiyelit) kullanılması önerilir.

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

Itrakonazol: tüm vinka alkaloidlerde olduğu gibi, hepatik metabolizmanın azalmasına bağlı olarak vinka alkaloidlerin 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.

Makrolitler (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 alkaloidlerine özgü etkileşimler

Önerilmeyen eşzamanlı kullanımlar:

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

Kullanım için özel dikkat isteyen etkileşimler:

Proteaz inhibitörleri: Proteaz inhibitörleri neden olduğu hepatik metabolizmalarının azalmasına bağlı olarak vinka alkaloidlerinin 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 alkaloidleri P-glikoproteininin 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 siklofosamid) 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-HT₃ 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 nötroopeni insidansında artış önerildi. Bu çalışmada günde 1000 mg lapatinib ile kombine edilen intravenöz vinorelbin her 3 haftada bir 1. ve 8. günlerde 22.5 mg / m² 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/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

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 3 ay baba olmamaları önerilir Vinorelbin tedavisinin sonucu olarak geri dönüşümsüz infertilite olasılığı nedeniyle spermlerin saklanmasıyla ilgili 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 (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 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 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 nötrojeni 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 (nötrojenik enfeksiyonlar). Nötrojenik enfeksiyonlar derece 3-4: %3.5

Bilinmiyor: Nötrojenik sepsis, zaman zaman ölümcül komplike septisemi

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Nötrojeniye 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 nötrojeni de içeren derece 4 nötrojeni: %2.8

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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.

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozuklukları derece 1-2: %1.3

Kardiyak bozukluklar

Bilinmiyor: Kardiyak tıbbi öyküsü veya kardiyak risk faktörleri bulunan hastalarda miyokard enfarktüsü.

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon derece 1-4: %2.5; derece 3-4: %0.3
Hipotansiyon derece 1-4: %2.2; derece 3-4: %0.6

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

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

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. Anoreksi derece 1-4 : %38.6; 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

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 bozukluklar 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

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: Vinka alkaloidleri ve analogları

ATC Kodu: L01CA04

(L-Antineoplastikler ve immunomodülatörler)

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 aygıtındaki tübülünün dinamik dengesi üzerinde gösterir. Tübülün polimerizasyonunu inhibe eder ve tercihen mitotik mikrotübüllere bağlanır, aksonal mikrotübülleri yalnızca yüksek konsantrasyonlarda etkiler. Tübülün 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 bir 30-33,75 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. Toksikite 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/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 maruziyetini 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 (7.5-39.7 l/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.

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 anöploid ve poliploidiye neden olmuştur. Vinorelbin kromozom hasarına yol açmıştır, fakat Ames testinde mutajenik bulunmamıştır. Vinorelbinin insanda mutajenik etkilere sebep olabileceği düşünülmektedir (anöploid 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 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.

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 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 Saray 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 - İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.05.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

10 - KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.....

KULLANMA TALİMATI

NAVELBINE 20 mg yumuşak kapsül

Ağızdan alınır

- **Etkin madde:** Her bir yumuşak kapsül 20 mg vinorelbine eşdeğer miktarda 27,7 mg vinorelbin tartarati içerir.
- **Yardımcı maddeler:** Etanol anhidroz, saf su, gliserol, macrogol 400, jelatin (sığır kaynaklı), gliserol %85, sorbitol(E420)/sorbitan (anidrisorb 85/70), sarı demir oksit, titanyum dioksit, orta zincirli trigliseritler, phosal 53 MCT (fosfatidilkolin, gliseridler, etanol), yenilebilir baskı mürekkebi, hipromelloz, propilen glikol

Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce bu KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.

- *Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.*
- *Eğer ilave sorularınız olursa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*
- *Bu ilaç kişisel olarak sizin için reçete edilmiştir, başkalarına vermeyiniz.*
- *Bu ilacın kullanımı sırasında, doktora veya hastaneye gittiğinizde doktorunuza bu ilacı kullandığınızı söyleyiniz.*
- *Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında **yüksek veya düşük** doz kullanmayınız.*

Bu Kullanma Talimatında:

1. **NAVELBINE nedir ve ne için kullanılır?**
2. **NAVELBINE kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**
3. **NAVELBINE nasıl kullanılır?**
4. **Olası yan etkileri nelerdir?**
5. **NAVELBINE saklanması**

Başlıkları yer almaktadır.

1. NAVELBINE nedir ve ne için kullanılır?

NAVELBINE, 1 yumuşak kapsül içeren blister ambalajda takdim edilmektedir.

NAVELBINE 20mg, oval, açık kahverengi kapsüller üzerinde yenilebilir kırmızı mürekkeple yazılmış N20 baskısı olan yumuşak kapsüldür.

NAVELBINE 20mg yumuşak kapsülün herbir kapsülü 20mg vinorelbine eşdeğer miktarda vinorelbin tartarat içerir. NAVELBINE kanser tedavisinde kullanılan vinka alkaloidleri adı verilen bir ilaç ailesine aittir.

NAVELBINE 18 yaş üzerindeki hastalarda bazı akciğer kanserleri ve meme kanserlerinin tedavisinde kullanılır.

2.NAVELBINE’i kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler

NAVELBINE’i aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ

Eğer;

- Vinorelbine ya da vinka alkaloidleri adı verilen kanser ilacı ailesinden herhangi bir ilaca karşı allerjiniz (hipersensitivite) varsa.
- NAVELBINE içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı alerjiniz varsa.
- Emziriyorsanız.
- Mide ya da ince barsağınızdan ameliyat olduysanız ya da barsak hastalığınız varsa.
- Yiyeceklerin emilimini etkileyen hastalığınız varsa.
- Beyaz kan hücresi sayınız (nötrofil, lökosit) düşükse ya da şu anda veya son 2 hafta içerisinde olan ciddi bir enfeksiyonunuz varsa.
- Kan pulcuğu sayınız düşükse.
- Sarı humma aşısı olduysanız ya da olmayı planlıyorsunuz.
- Uzun süreli oksijen tedavisine gereksinim duyuyorsanız.
- Hamile iseniz ya da hamile olduğunuzu düşünüyorsunuz.
- Ciddi karaciğer hastalığından şikayetçiyseniz.

NAVELBINE çocuklarda ve 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılmaz.

NAVELBINE’i aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ

Eğer;

- Kalp krizi öykünüz ya da ciddi göğüs ağrınız varsa.
- Günlük yaşam aktivitelerini sürdürme yeteneğiniz önemli düzeyde azalmışsa.
- Tedavi alanı karaciğeri de içeren radyoterapi aldıysanız.
- Enfeksiyon belirtileriniz (ateş, titreme, öksürük) varsa.
- Reçetesiz ilaçlar dahil olmak üzere başka ilaçlar alıyorsanız ya da yakında aldıysanız.
- Aşı olmayı planlıyorsanız ya da çok kısa zaman içinde olduysanız
- Fenitoin, fosfenitoin, itrakonazol, ketokonazol veya posakonazol tedavisi görüyorsanız, bu maddelerin NAVELBİNE ile kombinasyonu önerilmemektedir

NAVELBINE tedavisi öncesinde ve sırasında kan hücre sayınız kontrol edilmelidir. Bu analiz tedaviyi güvenle alabileceğinizi göstermezse, kan değerleriniz normale dönene dek tedaviniz ertelenebilir.

Bu uyarılar, geçmişteki herhangi bir dönemde dahi olsa sizin için geçerliyse lütfen doktorunuza danışınız.

NAVELBINE’in yiyecek ve içeceklerle kullanılması

NAVELBINE’in yiyecek ve içeceklerle bilinen etkileşimi yoktur.

Kapsüller, çiğnenmeden veya emilmeden bir miktar su ile yutulmalıdır.

Tercihen hafif bir yemekle beraber alınmalıdır.

Sıcak içecekler kapsülün hızlıca çözünmesine neden olacağı için NAVELBINE sıcak içeceklerle birlikte alınmamalıdır.

Hamilelik

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Hamileyseniz veya hamile olabileceğinizi düşünüyorsanız NAVELBİNE kullanmayınız.

İnsanlar üzerindeki potansiyel riski bilinmediğinden hamilelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hamile iken tedaviye başlamak zorunda kalırsanız veya NAVELBINE ile tedaviniz sırasında hamile kalırsanız doğacak bebek üzerindeki potansiyel riskler hakkında hemen doktorunuza danışınız. Genetik danışmanlık alma konusunda doktorunuza danışınız.

Doğurganlık çağında olan kadınlar, tedavi sırasında ve tedaviden sonra 3 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Emzirme

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Emziriyorsanız NAVELBINE kullanmayınız. NAVELBINE tedavisine başlamadan önce emzirmeyi bırakmalı ve doktorunuz güvenli olduğunu söyleyene dek tekrar başlamamalısınız.

Erkek fertilitesi

NAVELBINE ile tedavi edilen erkeklere tedavi sırasında ve tedavi sonrası 3 aya kadar baba olmaları önerilmez, NAVELBINE erkek fertilitisini azaltabileceği için, tedaviden önce spermlerinin muhafaza edilmesi konusunda danışmaları önerilir.

Araç ve makine kullanımı

Araç ve makine kullanımı üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır. NAVELBINE'in araç ve makine kullanım yeteneğini etkilemesi muhtemel değildir. Ancak NAVELBINE'in olası yan etkilerinden bazıları, araç kullanma yeteneği veya beceri gerektiren işleri yapmanızı etkileyebilir (bkz. bölüm 4. Olası Yan Etkiler Nelerdir?). Bununla birlikte kendinizi iyi hissetmediğinizde ya da doktorunuz kullanmamanızı önerdiğinde araç kullanmayınız.

NAVELBINE'in içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler

Bu ürün sorbitol içermektedir. Doktorunuz tarafından bazı şekerlere karşı intoleransınızın olduğu söylendi ise, bu ürünü kullanmadan önce doktorunuza danışınız.

Bu ürün her dozda 100mg'dan az olacak miktarda etanol (alkol) içermektedir, bu az miktar sizi etkilemeyecektir.

Diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı

Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandıysanız lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.

Aşağıdaki ilaçları kullanıyorsanız doktorunuzun dikkatli olması gerekir:

- Kanınızı sulandırmak için kullanılan varfarin gibi ilaçlar (antikoagulanlar),
- Epilepsi (sara) tedavisinde kullanılan fenitoin ve fosfenitoin
- Mantar hastalıklarının tedavisinde kullanılan itrakonazol, ketokonazol ve posakonazol
- Kanser tedavisinde kullanılan mitomisin C,
- Bağışıklık sisteminizi etkileme olasılığı bulunan takrolimus, everolimus, sirolimus ve siklosporin gibi ilaçlar.
- Virüslere karşı etkili olan proteaz inhibitörü adı verilen ilaçlar.

Canlı atenüe aşılar (örneğin kızamık aşısı, kabakulak aşısı, kızamıkçık aşısı ve sarı humma aşısı) hayatı tehdit eden aşı hastalığı riskini artırabileceklerinden NAVELBINE ile kullanılmamalıdır.

NAVELBINE ile kemik iliği toksisitesine (kan tablonuzda değişiklik) yol açtığı bilinen diğer ilaçların (örneğin kloramfenikol gibi bazı antibiyotikler, mitomisin C gibi kanser ilaçları) kombinasyonu bazı yan etkilerin kötüleşmesine yol açabilir.

Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı su anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandınız ise lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.

3. NAVELBINE nasıl kullanılır?

Uygun kullanım ve doz/uygulama sıklığı için talimatlar:

NAVELBINE, kanser tedavilerinde tecrübeli, nitelikli bir doktorun gözetiminde verilmelidir.

NAVELBINE’i her zaman doktorunuzun söylediği şekilde alınız.
Emin olmadığınız konularda doktorunuza danışınız.

NAVELBINE tedavisi öncesinde ve sırasında doktorunuz kan hücrelerinizin sayısını kontrol edecektir. Kan testlerinizin sonucunda doktorunuz ne zaman tedaviye başlayacağınıza ve hangi dozun size uygun olduğuna karar verecektir. Doktorunuz haftalık olarak hangi kapsülden kaç tane almanız gerektiğini size söyleyecektir. Bu, vücut ağırlığınıza ve boy uzunluğunuza bağlı olacaktır. Doktorunuz, vücudunuzun yüzey alanını metrekaresine hesaplar (m^2). Tek bir dozda alınan olağan haftalık doz, ilk 3 doz için vücut yüzey alanının $60 \text{ mg} / m^2$ 'sidir. Üçüncü dozdan sonra doktorunuz, dozun vücut yüzey alanının $80 \text{ mg} / m^2$ 'sine kadar artırılıp arttırılmayacağına karar verecektir. Herhangi bir durumda, doktorunuz NAVELBINE dozunu ayarlayabilir.

Toplam doz haftada 160 mg 'ı geçmemelidir. NAVELBINE’i haftada bir kezden fazla almamalıdır.

Tedavinizin süresine doktorunuz karar verecektir.

NAVELBINE ile tedavi sırasında mide bulantısı oluşabilir (Bkz, Bölüm 4: Olası yan etkiler nelerdir?). Eğer doktorunuz size mide bulantısını önleyici bir ilaç reçetelediyse, ilacı her zaman doktorunuzun belirttiği şekilde alınız. NAVELBINE’i hafif bir yemekle beraber almanız mide bulantısı hissinin azalmasına yardımcı olacaktır.

Uygulama yolu ve metodu:

NAVELBINE ağız yolundan alınır. NAVELBINE genellikle haftada bir kez kullanılır. Tedavi sıklığını doktorunuz belirleyecektir.

Blisteri açmadan önce, içindeki kapsüllerin hasarlı olup olmadığından emin olunuz. Kapsülün içeriği tahriş edici bir sıvı olup, deri, mukoza veya gözlerle teması durumunda zarar verebilir. Böyle bir durumda, temas eden bölgeyi hemen su ile yıkayınız.

Hasar görmüş kapsülleri yutmayınız; doktor veya eczacınıza iade ediniz.

Blisterin açılması:

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

3. Kapsülü alüminyum folyodan iterek çıkarınız.

NAVELBINE'in alınması:

- Kapsülü bir miktar su ile tercihan hafif bir yemek eşliğinde yutunuz. Kapsülün çok hızlı erimesine neden olabileceğinden, sıcak bir içecek ile almayınız.
- Kapsülleri çiğnemeyiniz ve emmeyiniz.
- Eğer yanlılıkla çiğner ya da emerseniz, ağzınızı hemen çalkalayınız ve doktorunuza söyleyiniz.
- NAVELBINE aldıktan birkaç saat sonra kusarsanız hemen doktorunuza irtibata geçiniz.

Dozu tekrarlamayınız.

Değişik yaş grupları

Çocuklarda kullanımı

Çocuklarda güvenlik ve etkililiği saptanmadığından 18 yaşından küçüklerde kullanılması önerilmez.

Yaşlılarda kullanımı

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

Özel kullanım durumları

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanım

NAVELBINE hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda standart 60 mg/m²/hafta dozunda uygulanabilir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda 50 mg/m²/hafta dozunda uygulanmalıdır. Ciddi karaciğer yetmezliğiniz varsa NAVELBINE kullanmayınız.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanım

NAVELBINE'in böbrekler yoluyla atılımı çok az olduğundan böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez.

Eğer NAVELBINE'in etkisinin çok güçlü veya zayıf olduğuna dair bir izleniminiz var ise doktorunuza veya eczacınıza ile konuşunuz.

Kullanmanız gerekenden daha fazla NAVELBINE kullandıysanız:

Kullandığınız NAVELBINE dozu doktor ve eczacınız tarafından yakından izlenecektir. Bununla birlikte, kullanmanız gerekenden daha fazla NAVELBINE kullandıysanız kan tablounuzdaki değişim ile ilgili ciddi yan etkiler gelişebilir, infeksiyon belirtileri (ateş, titreme, eklem ağrısı) ortaya çıkabilir. Ciddi kabızlık gelişebilir. Bu belirtilerden herhangi biri geliştiğinde hemen doktorunuza bildiriniz.

Kullanmanız gerekenden daha fazla NAVELBINE kullandıysanız bir doktor ya da eczacı ile konuşunuz.

NAVELBINE'i kullanmayı unutursanız

Unutulan dozları dengelemek için çift doz almayınız.

Uygulanması gereken bir dozun unutulduğunu veya atlandığını düşünüyorsanız tedavi planınızı yeniden düzenlemesi için doktorunuza başvurunuz.

NAVELBINE ile tedavi sonlandırıldığındaki oluşabilecek etkiler

Doktorunuz tedaviyi ne zaman keseceğinize karar verecektir. Bununla birlikte tedaviyi erken bırakmak isterseniz doktorunuzla konuşunuz.

Ürünün kullanımıyla ilgili sorularınız olması durumunda, doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

4. Olası yan etkiler nelerdir?

Tüm ilaçlar gibi NAVELBINE içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Aşağıdakilerden biri olursa, hemen doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz.

- Öksürük, ateş, titreme gibi önemli bir enfeksiyonu gösteren belirtiler
- Karın ağrısı ile beraber ciddi kabızlık
- Kan basıncında fazla düşüğe dayalı olabilen şiddetli baş dönmesi, ayağa kalkıldığında dengeyi kaybetme
- Kan akışında azalma nedeniyle kalbin hatalı çalışması ve bunun sonucu olarak normalde olmayan şiddetli göğüs ağrısı (iskemik kalp hastalığı)
- Kaşınma, nefes darlığı gibi alerji belirtileri
- Baş dönmesi
- Düşük kan basıncı
- Tüm vücutta deride kaşınma ya da göz kapaklarında, dudaklarda ya da boğazda şişlik

Bunların hepsi ciddi yan etkilerdir. Acil tıbbi müdahale gerekebilir. Ciddi yan etkiler çok seyrek görülür.

Aşağıda NAVELBINE ile tedavi sonrasında bazı hastalarda görülen yan etkilerin listesi verilmiştir. Listede sıralama, en fazla görüldenden en az görülen yan etki sıklığına göre yapılmıştır.

Yan etkiler aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın: 10 hastanın en az 1'inde görülebilir.

Yaygın: 10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.

Yaygın olmayan: 100 hastanın birinden az, fakat 1.000 hastanın birinden fazla görülebilir.

Seyrek: 1.000 hastanın birinden az, fakat 10.000 hastanın birinden fazla görülebilir.

Çok seyrek: 10.000 hastanın birinden az görülebilir.

Bilinmiyor: Eldeki veriler ile belirlenemeyecek kadar az hastada görülebilir.

Çok yaygın:

- Bulantı
- Kusma

Bu belirtiler standart tedaviyle kontrol altına alınabilir.

Bu belirtilerin kontrol altına alınmaması halinde derhal doktorunuza başvurunuz. NAVELBINE'i aldıktan sonra birkaç saat içinde kusarsanız, **dozu tekrarlamayınız.**

• Beyaz kan hücresi sayısında düşüŖe bağlı vücudun değişik yerlerinde (solunum sistemi, üriner sistem, sindirim sistemi ve diğer sistemler) bakteriyal, viral ya da fungal enfeksiyonlar. Ateşiniz 38°C'ye veya üzerine çıkarsa **derhal doktorunuza başvurunuz.**

- Kırmızı kan hücresi sayısında düşüŖ (anemi); deride solukluk, güçsüzlük ya da nefes darlığına neden olabilir
- Trombosit sayısında düşüŖe (trombositopeni) bağlı kanama ya da morarma riskinde artış
- Refleks kaybı, nadiren dokunma duyusu değişiklikleri

Bu belirtiler ağırlaşırsa, tedavi için derhal doktorunuza başvurunuz.

- Ağız ve boğazda iltihaplanma veya yaralar (stomatit)
- İshal
- Kabızlık. Karın ağrınız varsa veya birkaç günden beri bağırsaklarınızda hareketlilik yoksa
- Mide bozuklukları

Derhal doktorunuza başvurunuz.

- Genellikle hafif ve uzun süreli tedavi sırasında saç dökülmesi (alopesi)
- Yorgunluk
- Halsizlik
- Ateş
- Kilo kaybı
- İştahsızlık (anoreksi)

Bunlar kemoterapinin beklenen etkileridir

Belirtiler devam ederse doktorunuza danışıınız.

Yaygın:

- Uyuma güçlüğü
- Bağağrısı
- Sersemlik
- Tat almada değişiklik
- Boğaz ve yemek borusu iltihabı (özofajit)
- Besin ve sıvıları yutma güçlüğü
- Deri reaksiyonları
- Eklem ağrısı
- Çene ağrısı
- Kas ağrısı
- Vücudun değişik yerlerinde ve tümör bölgesinde ağrı
- Titreme
- Kilo alımı
- Solunum güçlüğü (dispne)
- Ağrı

Belirtiler devam ederse doktorunuza danışıınız.

- Nöromotor bozukluklar (sinir yollarının etkilenmesine bağlı hareket bozuklukları)
- Görmede farklılık
- Bağ ağrısı ile birlikte yüksek kan basıncı
- Sersemlik ya da baygınlık hissi ile birlikte kan basıncında düşüŖ
- Nefes darlığı
- Öksürük
- Anormal karaciğer testleri
- İdrar yaparken ağrı, yanma ve idrar yapma güçlüğü

Bu belirtiler ağırlaşırsa, tedavi için derhal doktorunuza başvurunuz.

Yaygın olmayan:

- Denge bozukluğu (ataksi)
- Kalp yetmezliği; nefes darlığı ve ayak bileklerinde şişlik semptomlarına yol açar
- Düzensiz kalp atımı (kardiyak disritmi)
- Birkaç gündür barsak hareketi olmaması ile birlikte ciddi kabızlık ve karın ağrısı (paralitik ileus)
- Nefes almada zorluk (zaman zaman ölümcül interstisyel akciğer hastalığı)
- Ciddi karın ve sırt ağrısı (Pankreatit)

Derhal doktorunuza başvurunuz.

Bilinmiyor:

- Kan sodyum düzeyinde düşüş (ciddi hiponatremi); yorgunluk, konfüzyon (zihin karışıklığı), kas titremesi ve koma gibi belirtilere yol açar
- Sindirim sisteminde kanama
- Kalp krizi (kardiyak risk faktörleri veya kalp hastalığı hikayesi olan hastalarda miyokard enfarktüsü)
- Beyaz kan hücrelerinin sayısında azalmaya bağlı olarak, vücut geneline yayılmış enfeksiyon (sepsis)
- Nefes almada zorluk (Bronkospazm)
- El ve ayaklarda soğukluk hissi (soğuk ekstremiteler)
- Sıcak basması

Derhal doktorunuza başvurunuz.

Eğer bu kullanma talimatında belirtilmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız doktorunuza veya eczacınıza bilgilendiriniz.

Yan etkilerin raporlanması:

Kullanma talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşire ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri www.titck.gov.tr sitesinde yer alan “İlaç Yan Etki Bildirimi” ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) ‘ne bildiriniz. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

5. NAVELBINE 'in saklanması

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

2°C -8°C arasında (buzdolabında) saklayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.

Dış ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra NAVELBINE'i kullanmayınız.

Çevreyi korumak amacıyla kullanmadığınız NAVELBINE'i şehir suyuna veya çöpe atmayınız. Bu konuda eczacınıza danışınız.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! evre ve şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

Ruhsat sahibi:

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

Üretim yeri:

Pierre Fabre Médicament Production
Avenue du Béarn
64320 Idron
Fransa

Bu kullanma talimatı 06/07/2017 tarihinde onaylanmıştır.