

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

NAVELBINE® 10 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

NAVELBINE® 50 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Vinorelbibis[(R,R)-tartrat]

Eine Durchstechflasche mit 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 13,85 mg Vinorelbibis[(R,R)-tartrat] (entsprechend 10 mg Vinorelbin).

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 69,25 mg Vinorelbibis[(R,R)-tartrat] (entsprechend 50 mg Vinorelbin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert zwischen 3,3 und 3,8.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vinorelbin ist bei erwachsenen Patienten angezeigt zur Behandlung von:

- fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom als Monotherapie oder in Kombination mit einer anderen Chemotherapie
- als adjuvante Behandlung von nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie
- fortgeschrittenem Brustkrebs als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Streng intravenös über ein Infusionssystem nach vorheriger Verdünnung.

Eine intrathekale Gabe kann tödlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise für die Anwendung und Handhabung: siehe Abschnitt 6.6.

Verdünnungsvorschrift

NAVELBINE® kann als langsamer Bolus (6–10 min) nach Verdünnung in 20–50 ml physiologischer Natriumchloridlösung oder 50 mg/ml (5%ige) Glucoselösung oder als Kurzinfusion (20–30 min) nach Verdünnung mit 125 ml physiologischer Natriumchloridlösung oder 50 mg/ml (5%ige) Glucoselösung gegeben werden. Im Anschluss an die Gabe sollte immer eine Infusion mit mindestens 250 ml physiologischer Natriumchloridlösung durchgeführt werden, um die Vene zu spülen.

Erwachsene:

- Bei Monotherapie beträgt die normale Dosis 25–30 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Vinorelbin einmal wöchentlich.

Bei Kombinationen mit anderen Zytostatika kann die übliche Dosis (25–30 mg/m² KOF) normalerweise beibehalten werden,

während die Häufigkeit der Behandlung hingegen reduziert wird, z.B. Tag 1 und 5 jede dritte Woche oder Tag 1 und 8 jede dritte Woche entsprechend den Behandlungsprotokollen, die sich in der Therapie der Erkrankung als wirksam erwiesen haben.

Dosierungsänderungen

Die Behandlung ist unter engmaschiger hämatologischer Kontrolle durchzuführen. Gegebenenfalls kann eine toxisitätsbedingte Modifizierung der Dosis notwendig sein (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer wird vom Arzt festgelegt und richtet sich nach dem Zustand des Patienten und nach dem gewählten Therapieschema.

Anwendung bei älteren Patienten

Nach den klinischen Erfahrungen liegen keine Anhaltspunkte für signifikante Unterschiede bei älteren Patienten im Hinblick auf die Ansprechraten vor; bei manchen dieser Patienten kann allerdings eine höhere Empfindlichkeit nicht ausgeschlossen werden. Altersbedingte Änderungen der Pharmakokinetik von Vinorelbin sind nicht bekannt. Siehe auch Abschnitt 5.2.

Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Vinorelbin ist bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberinsuffizienz unverändert. Nichtsdestotrotz werden bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz eine reduzierte Dosis von 20 mg/m² KOF sowie engmaschige hämatologische Kontrollen empfohlen. Siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2.

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Aufgrund der lediglich geringfügigen renalen Ausscheidung besteht bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine pharmakokinetisch begründete Notwendigkeit für eine Reduktion der NAVELBINE®-Dosis (siehe Abschnitte 4.4, 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern ist nicht belegt. Die Anwendung bei Kindern wird daher nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

NAVELBINE® 10 mg/1 ml und 50 mg/5 ml dürfen nicht angewendet werden:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Vinorelbin oder andere Vinca-Alkaloide oder sonstige Bestandteile
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine sicheren Verhütungsmaßnahmen verwenden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- bei schweren Infektionen (akut oder innerhalb der letzten 14 Tage)
- bei Neutropenie (< 1.500/mm³) oder Thrombozytopenie (< 100.000/mm³)
- in Kombination mit Gelbfieberimpfstoffen (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Ausschließlich zur intravenösen Anwendung. Eine intrathekale Anwendung ist kontraindiziert.

NAVELBINE® sollte nur von einem Arzt verordnet werden, der über Erfahrungen in der Chemotherapie verfügt.

Da die Knochenmarkdepression das mit der Gabe von NAVELBINE® verbundene Hauptrisiko ist, sind bei der Behandlung engmaschige hämatologische Kontrollen notwendig (Bestimmung des Hämoglobingehaltes sowie der Anzahl von Leukozyten, Neutrophilen und Thrombozyten vor jeder neuen Verabreichung). Der dosisbegrenzende toxische Effekt ist meistens eine Neutropenie.

Dieser Effekt ist nicht kumulativ, hat seine stärkste Ausprägung zwischen dem 7. und 14. Tag nach Anwendung und ist schnell reversibel innerhalb von 5–7 Tagen.

Bei einer Neutropenie (< 1.500/mm³) und/oder einer Thrombozytopenie (< 100.000/mm³) ist mit der Behandlung bis zur Erholung zu warten (Anzahl der Neutrophilen > 1.500/mm³ und der Thrombozyten > 100.000/mm³).

Bei einer gleichzeitigen Radiatio des Beckens, der Wirbelsäule oder der Röhrenknochen bei Vinorelbin-Gabe ist mit erhöhter Myelotoxizität zu rechnen. Gleiches gilt auch für eine vorhergehende Bestrahlungsbildung (< 3 Wochen) der genannten Regionen.

Zeigt der Patient Zeichen einer Infektion, soll eine sofortige Untersuchung erfolgen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8).

Zur Vermeidung des Risikos von Bronchospasmen und Dyspnoe ist, speziell bei der Kombinationsbehandlung mit Mitomycin C, eine entsprechende Prophylaxe in Betracht zu ziehen. Ambulant therapierte Patienten müssen dahingehend unterrichtet werden, bei Atemnot einen Arzt zu rufen.

Bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Leberinsuffizienz ändert sich die Pharmakokinetik von NAVELBINE® nicht. Für Dosisanpassungen bei diesen speziellen Patientengruppen siehe Abschnitt 4.2.

Eine Änderung der Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion ist aus pharmakokinetischer Sicht nicht erforderlich, da NAVELBINE® nur zu einem geringen Teil über die Nieren ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Behandlung mit NAVELBINE® soll nicht gleichzeitig mit einer Strahlentherapie durchgeführt werden, wenn die Leber im bestrahlten Feld liegt.

Dieses Präparat ist speziell bei gleichzeitiger Anwendung von Gelbfieber-Impfstoff kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen attenuierten Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei der Kombination von NAVELBINE® mit starken Hemmstoffen

oder Induktoren von CYP3A4 (siehe Abschnitt 4.5). Von der Kombination mit Phenytoin wird (wie bei allen Zytostatika) ebenso abgeraten wie von der Kombination mit Itraconazol (wie bei allen Vinca-Alkaloiden).

Jeglicher Augenkontakt ist unbedingt zu vermeiden: Wenn das Arzneimittel unter Druck versprüht wird, besteht die Gefahr schwerer Augenreizungen bis hin zu Hornhautulzerationen. Bei jeglichem Augenkontakt ist das betroffene Auge unverzüglich mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9%ige NaCl-Lösung) auszuwaschen.

Neurologische Untersuchungen (ggf. auch EMG-Kontrollen) sind bei andauernder Behandlung mit NAVELBINE® bzw. bei Patienten mit erhöhtem Risiko vorzunehmen.

Nach Normalisierung der Darmtätigkeit nach dem Auftreten eines paralytischen Ileus kann die Behandlung fortgesetzt werden.

Eine antiemetische Therapie wird aufgrund des sehr häufigen Auftretens von Übelkeit und Erbrechen empfohlen.

Bei Verwendung der intravenösen pharmazeutischen Form von NAVELBINE® wurde über Lungentoxizität, einschließlich schwerer akuter Bronchospasmen, interstitieller Pneumonitis und des akuten Atemnotsyndroms (ARDS) berichtet. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten des ARDS nach Verabreichung von Vinorelbin betrug eine Woche (Bereich: 3 bis 8 Tage).

Bei Patienten, die unklare Dyspnoe entwickeln oder Anzeichen von Lungentoxizität aufweisen, muss die Infusion sofort unterbrochen werden.

Bei japanischen Populationen wurde häufiger von interstitiellen Lungenerkrankungen berichtet. Diese spezifische Bevölkerung sollte mit besonderer Aufmerksamkeit beobachtet werden.

Informationen zu Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die bei allen zytotoxischen Arzneimitteln auftreten können:

Da das Thromboserisiko bei Tumorerkrankungen ansteigt, werden häufig Blutgerinnungshemmer zur Behandlung eingesetzt. Aufgrund der hohen intraindividuellen Variabilität der Blutgerinnung während des Krankheitsverlaufs und aufgrund einer möglichen Wechselwirkung von oralen Blutgerinnungshemmern mit der Chemotherapie muss, im Falle einer Behandlung des Patienten mit oralen Blutgerinnungshemmern, die Häufigkeit der Kontrolle des INR-Werts (International Normalized Ratio) erhöht werden.

– Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert: Die gleichzeitige Anwendung von Gelbfieber-Impfstoff ist kontraindiziert, da das Risiko einer tödlich verlaufenden Impfkrankheit besteht (siehe Abschnitt 4.3).

– Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

Attenuierte Lebendimpfstoffe: Nicht empfehlenswert ist die gleichzeitige Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen (für

Gelbfieber-Impfstoff ist die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert), da das Risiko einer möglicherweise tödlich verlaufenden Impfkrankheit besteht. Das Risiko ist bei Patienten erhöht, die aufgrund der Grunderkrankung immungeschwächt sind. Es wird empfohlen in diesem Fall, soweit vorhanden (Poliomyelitis), einen inaktivierten Impfstoff zu verwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Phenytoin: Es besteht das Risiko einer erneuten Verschlimmerung der Krampfanfälle, da die Absorption des Phenytoins durch das zytotoxische Arzneimittel vermindert wird. Zudem besteht das Risiko eines Wirksamkeitsverlustes des zytotoxischen Arzneimittels, da der hepatische Metabolismus durch Phenytoin gesteigert wird.

– Gleichzeitige Anwendung sorgfältig abwägen:

Die gleichzeitige Verwendung von Ciclosporin sowie Tacrolimus muss sorgfältig abgewogen werden, da es zu einer exzessiven Immundepression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation kommen kann.

Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinca-Alkaloiden auftreten können:

– Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

Nicht empfehlenswert ist die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol, da die Neurotoxizität der Vinca-Alkaloide aufgrund ihres verlangsamten hepatischen Metabolismus ansteigt.

– Gleichzeitige Anwendung sorgfältig abwägen:

Die gleichzeitige Verwendung von Mitomycin C muss sorgfältig abgewogen werden, da das Risiko des Auftretens von Dyspnoe und Bronchospasmen steigt. In seltenen Fällen wurde das Auftreten einer interstitiellen Pneumonie beobachtet.

Vinca-Alkaloide sind Substrate des P-Glycoproteins. Obwohl hierzu keine spezifischen Studien vorliegen, sollte bei gleichzeitiger Anwendung von NAVELBINE® und starken Modulatoren dieses Membrantransporters (z. B. Ritonavir, Clarithromycin, Cyclosporin, Verapamil, Chinidin oder die u. a. CYP3A4-Induktoren) Vorsicht geübt werden.

Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinorelbin auftreten können:

– Wird NAVELBINE® mit anderen Substanzen mit bekannter Knochenmarktoxizität kombiniert, muss mit einer Verstärkung der myelosuppressiven Wirkung gerechnet werden.

– CYP3A4 ist das wichtigste am Abbau von Vinorelbin beteiligte Enzym und die Kombination mit einem Wirkstoff, der dieses Iso-Enzym induziert (wie Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin, *Hypericum perforatum*) oder hemmt (wie Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) kann die Konzentration von Vinorelbin beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

– Die Kombination von NAVELBINE® und Cisplatin über mehrere Behandlungszyklen zeigt keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Allerdings ist die In-

zidenz einer Granulozytopenie bei kombinierter Anwendung von Cisplatin und NAVELBINE® höher als bei einer Monotherapie mit NAVELBINE®.

In einer klinischen Phase-I-Studie mit intravenösem Vinorelbin in Verbindung mit Lapatinib zeigte sich eine erhöhte Inzidenz für Grad 3/4 Neutropenie. In dieser Studie war die empfohlene Dosis der intravenösen Form von Vinorelbin in einem 3-Wochenplan an Tag 1 und Tag 8 22,5 mg/m², wenn sie mit täglich 1000 mg Lapatinib kombiniert wurde. Diese Art der Kombination sollte mit Vorsicht verabreicht werden.

Es gibt Hinweise, dass die 5-Fluorouracil induzierte Mukosatoxizität durch NAVELBINE® verstärkt werden kann; insbesondere, wenn 5-Fluorouracil in hohen Dosen und als Dauerinfusion in Kombination mit Folsäure angewendet wird. Die Kombination von hochdosiertem Vinorelbin mit Mitomycin C scheint in Einzelfällen zu Zeichen einer erhöhten Lungentoxizität (Bronchospasmen, Dyspnoe) zu führen, wofür eine allergische Genese diskutiert wird. Da Mitomycin C auch die potentielle Lungentoxizität anderer Vinca-Alkaloide gelegentlich verstärkt, ist bei gleichzeitiger Anwendung von NAVELBINE® und Mitomycin C bei Patienten mit allergischer Prädisposition (Asthma bronchiale, bekannte Allergien) eine besondere Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Vinorelbin bei Schwangeren vor. Tierstudien haben Embryotoxizität und Teratogenität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auf Grundlage der Ergebnisse aus Tierstudien und der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels besteht ein potentiell hohes Risiko für embryonale und fetale Missbildungen.

NAVELBINE® sollte daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der individuell erwartete Nutzen überwiegt die möglichen Risiken. Falls eine Schwangerschaft während der Behandlung auftritt, sollte die Patientin über das Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt und sorgfältig überwacht werden. Die Möglichkeit einer genetischen Beratung sollte erwogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen:

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Vinorelbin (siehe Abschnitt 5.3) sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Therapie mit Vinorelbin und für 7 Monate nach Therapieende eine wirksame Kontrazeption anwenden.

Männer sollten während der Behandlung und für 4 Monate nach Therapieende eine wirksame Kontrazeption anwenden.

Vinorelbin ist genotoxisch, daher wird auch bei Kinderwunsch nach einer Therapie eine genetische Beratung empfohlen.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob NAVELBINE® beim Menschen in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurde der Übergang von Vinorelbin in die Muttermilch

nicht untersucht. Da ein Risiko für den Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, muss vor Beginn der Behandlung mit NAVELBINE® abgestellt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität:

Männern, die mit NAVELBINE® behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und für 4 Monate nach Therapieende kein Kind zu zeugen. Vor der Behandlung sollte eine Beratung zur Spermakonservierung in Anspruch genommen werden, da das Risiko einer irreversiblen Unfruchtbarkeit infolge der Behandlung mit Vinorelbin besteht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. In Anbetracht des Nebenwirkungsprofils von Vinorelbin wird empfohlen, unter der Behandlung mit dieser Substanz entsprechende Vorsicht im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen walten zu lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Die beobachteten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepression mit Neutropenie, Anämie, neurologische Störungen, gastrointestinale Toxizität mit Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis und Obstipation, vorübergehende Anstiege von Leberwerten, Alopezie und lokale Phlebitis.

Weitere Nebenwirkungen, zusammengefasst aus Meldungen nach der Zulassung sowie aus klinischen Studien, wurden entsprechend der MedDRA-Klassifikation und mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ aufgenommen.

Detaillierte Angaben zu den Nebenwirkungen:

Die Nebenwirkungen werden nach der WHO-Klassifikation eingestuft (Grad 1 =G1; Grad 2 =G2; Grad 3 =G3; Grad 4 =G4; Grad 1-4 =G1-4; Grad 1-2 =G1-2; Grad 3-4 =G3-4).

Siehe Tabelle

Für die orale Formulierung von Navelbine® wurden die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen berichtet: neuromotorische Störungen, Geschmacksstörung, Sehbehinderung, Schlaflosigkeit, Dysphagie, Gewichtszunahme, Dysurie, andere urogenitale Symptome.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<p>Häufig: Virale, bakterielle, oder Pilz-Infektionen an unterschiedlichen Stellen (Respirations-, Harnwegs-, GI-Trakt u. a.) in leichter bis mäßiger Ausprägung und bei entsprechender Behandlung gewöhnlich reversibel.</p> <p>Gelegentlich: Schwere Sepsis, manchmal mit anderem Organversagen. Septikämie.</p> <p>Sehr selten: Komplizierte Septikämie mit möglicherweise tödlichem Verlauf.</p> <p>Nicht bekannt: Neutropenische Sepsis. Neutropenische Infektion G3-4.</p>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<p>Sehr häufig: Knochenmarkdepression, die hauptsächlich zu einer Neutropenie (G3: 24,3% und G4: 27,8% bei Monotherapie) führt und welche innerhalb von 5-7 Tagen reversibel und nicht kumulativ ist. Anämie (G3-4: 7,4% bei Monotherapie).</p> <p>Häufig: Thrombozytopenie (G3-4: 2,5%) kann vorkommen, ist aber selten schwer ausgeprägt.</p> <p>Nicht bekannt: Febrile Neutropenie. Panzytopenie. Leukopenie G1-4.</p>
Erkrankungen des Immunsystems	<p>Selten: Systemische allergische Reaktionen wie anaphylaktischer Schock, Anaphylaxie, Angioödem oder anaphylaktoide Reaktionen.</p>
Endokrine Erkrankungen	<p>Nicht bekannt: Syndrom der gestörten ADH-Sekretion (SIADH).</p>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<p>Selten: Schwere Hyponatriämie.</p> <p>Nicht bekannt: Anorexie (G1-2: 14%, G3: 1%).</p>
Erkrankungen des Nervensystems	<p>Sehr häufig: Neurologische Störungen (G3-4: 2,7%), einschließlich Verlust der tiefen Sehnenreflexe. Schwäche in den unteren Extremitäten wurde nach längerer Anwendung berichtet.</p> <p>Häufig: Schwere Parästhesien mit sensorischen und motorischen Symptomen, die jedoch meist reversibel sind.</p> <p>Gelegentlich: Paralytischer Ileus (siehe auch „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“).</p> <p>Nicht bekannt: Kopfschmerzen. Schwindelgefühl. Ataxie. Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom.</p>
Herzerkrankungen	<p>Gelegentlich: Kardiale Ischämien (Angina pectoris, Myokardinfarkt, manchmal tödlich), Tachykardie, Herzrhythmusstörungen.</p> <p>Selten: Reversible Veränderungen des Elektrokardiogramms, Palpitationen.</p> <p>Nicht bekannt: Herzversagen.</p>

Fortsetzung Tabelle

Gefäßerkrankungen	<u>Gelegentlich:</u> Arterielle Hypotonie, arterielle Hypertonie, Flush und Kälte der Extremitäten. <u>Selten:</u> Schwere Hypotonie, Kollaps.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<u>Gelegentlich:</u> Dyspnoe und Bronchospasmen können in Verbindung mit der NAVELBINE® Behandlung, wie auch bei einer Therapie mit anderen Vinca-Alkaloiden auftreten. <u>Selten:</u> Interstitielle Lungenerkrankung, laut Berichten manchmal tödlich. <u>Nicht bekannt:</u> Respiratorische Insuffizienz mit Todesfolge bei vorausgegangener Strahlentherapie. Husten G1–2. Akutes Atemnotsyndrom, manchmal tödlich. Lungenembolie.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Sehr häufig:</u> Ösophagitis, Stomatitis (G1–4: 15% bei Monotherapie). Übelkeit und Erbrechen (G1–2: 30,4%, G3–4: 2,2% bei Monotherapie); eine antiemetische Therapie kann das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen reduzieren. Obstipation (G3–4: 2,7% bei Monotherapie; G3–4: 4,1% bei Kombination mit anderen Chemotherapeutika), die sich gelegentlich zu einem paralytischen Ileus entwickelt. <u>Häufig:</u> Diarrhoe in gewöhnlich milder bis mäßiger Ausprägung. <u>Gelegentlich:</u> Paralytischer Ileus (siehe auch „Erkrankungen des Nervensystems“); nach Normalisierung der Darmtätigkeit kann die Behandlung fortgesetzt werden. Schwere Diarrhoe. <u>Selten:</u> Pankreatitis. <u>Nicht bekannt:</u> Gastrointestinale Blutungen. Bauchschmerzen.
Leber- und Gallenerkrankungen	<u>Sehr häufig:</u> Vorübergehende Erhöhung der Leberwerte (G1–2) ohne klinische Symptome (SGOT: 27,6%; SGPT: 29,3%). <u>Nicht bekannt:</u> Leberfunktionsstörungen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Sehr häufig:</u> Alopezie, zumeist in leichter Ausprägung (G3–4: 4,1% bei Monotherapie). <u>Häufig:</u> Generalisierte Hautreaktionen wie Ausschlag, Pruritus, Urtikaria. <u>Nicht bekannt:</u> Palmoplantares Erythrodyssäthesie-Syndrom. Hauthyperpigmentierung (supravenöse, serpiginöse Hyperpigmentierung).
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	<u>Häufig:</u> Myalgien, Arthralgien einschließlich Kieferschmerzen.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Häufig:</u> Anstieg des Kreatinins. <u>Nicht bekannt:</u> Nierenversagen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierungen können eine schwere Knochenmarkdepression mit Fieber und Infektionen hervorrufen, ebenso wurde über paralytischen Ileus berichtet.

Da es kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Vinorelbin gibt, sind im Falle einer Überdosierung symptomatische Maßnahmen notwendig. Zu diesen Maßnahmen zählen:

- Fortlaufende Kontrolle der Vitalzeichen und besonders sorgfältige Überwachung des Patienten.
- Tägliches Blutbild, um die Notwendigkeit von Transfusionen, der Gabe von Wachstumsfaktoren bzw. einer intensivmedizinischen Versorgung rechtzeitig erkennen und das Infektionsrisiko einschätzen zu können.
- Maßnahmen zur Vorbeugung eines paralytischen Ileus.
- Überwachung des Kreislaufsystems und der Leberfunktion.

Infektionsbedingte Komplikationen können mit Breitbandantibiotika behandelt werden, ein paralytischer Ileus durch Dekompression über eine Sonde.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Vinca-Alkaloide und Analoga

ATC-Code: L01C A04

Vinorelbinbis[(R,R)-tartrat] bzw. Vinorelbin ist eine antineoplastische Substanz aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide. Vinorelbin, der Wirkstoff von NAVELBINE®, unterscheidet sich von den anderen Vertretern dieser Substanzgruppe durch einen strukturell veränderten Catharantin-Anteil im Molekül. Vinorelbin wirkt auf das Tubulin-Mikrotubulussystem der Zelle. Es verhindert die Polymerisation von Tubulin, wobei es sich vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli anlagert. Axonale Mikrotubuli werden nur bei hohen Wirkstoffkonzentrationen beeinflusst. Der zu einer Spiralisierung von Tubulin führende Effekt ist bei Vinorelbin geringer ausgeprägt als bei Vincristin. Vinorelbin führt zu einer Blockierung der Mitose in der G2- und M-Phase, wobei es in der Interphase oder der darauf folgenden Mitosephase zum Zelltod kommt.

Kinder:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von NAVELBINE® bei pädiatrischen Patienten ist nicht belegt. Klinische Daten von zwei einarmigen

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<p><u>Sehr häufig:</u> Venenreizung, Reaktionen an der Injektionsstelle wie Erythem, brennende Schmerzen, Verfärbung der Vene, lokale Phlebitis (G3–4: 3,7% unter Monotherapie).</p> <p><u>Häufig:</u> Asthenie, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen an verschiedenen Stellen einschließlich thorakaler und Tumorschmerzen.</p> <p><u>Selten:</u> Lokale Nekrose. Durch exaktes Positionieren der Injektionsnadel und gute Nachspülung der Vene kann diese Wirkung begrenzt werden. Gelegentlich kann es erforderlich sein, einen zentral-venösen Zugang zu legen.</p> <p><u>Nicht bekannt:</u> Schüttelfrost G1–2.</p>
Untersuchungen	<p><u>Nicht bekannt:</u> Gewichtsabnahme.</p>

Phase-II-Studien, in denen Vinorelbin in intravenöser Form bei 33 und 46 pädiatrischen Patienten mit rezidivierenden soliden Tumoren, einschließlich Rhabdomyosarkomen, anderen Weichgewebesarkomen, Ewing Sarkomen, Liposarkomen, Synovialsarkomen, Fibrosarkomen, Tumoren des zentralen Nervensystems, Osteosarkomen und Neuroblastomen angewendet wurde, zeigten keine relevante klinische Aktivität. Als i.v. Dosierung wurden 30 bis 33,75 mg/m² KOF, verabreicht entweder an Tag 1 und Tag 8 im 3-wöchentlichen Zyklus oder einmal wöchentlich für 6 Wochen im 8-wöchentlichen Zyklus, eingesetzt. Das Toxizitätsprofil war mit dem erwachsener Patienten vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter wurden im Blut ermittelt.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen ist im Fließgleichgewicht mit durchschnittlich 21,2 l/kg (Bereich: 7,5–39,7 l/kg) hoch und zeigt eine beträchtliche Gewebeverteilung an. Die Bindung an Plasmaproteine ist schwach (13,5%). Allerdings bindet Vinorelbin stark an Blutzellen, insbesondere an Thrombozyten (78%). Vinorelbin reichert sich im Lungengewebe an. In einer Untersuchung an biopsisch gewonnenem Material ist die Konzentration im Lungengewebe 300-mal höher als im Serum. Vinorelbin wird im zentralen Nervensystem nicht nachgewiesen.

Es zeigt sich, dass intravenös verabreichtes Vinorelbin bis zu Dosen von 45 mg/m² KOF eine lineare Pharmakokinetik aufweist.

Biotransformation

Mit Ausnahme des 4-O-Deacetylvinorelbins, das wahrscheinlich durch Carboxylesterasen entsteht, werden die Metabolite von Vinorelbin über CYP3A4, eine Isoform des Cytochrom P450, gebildet. Alle Metabolite wurden identifiziert und mit Ausnahme von 4-O-Deacetylvinorelbin, dem Hauptmetaboliten im Blut, sind alle inaktiv. Glukuronidierung und Sulfatierung sind an der Metabolisierung von Vinorelbin nicht beteiligt.

Elimination

Nach intravenöser Bolusinjektion oder Infusion beim Menschen wird Vinorelbin aus dem Blut triexponentiell eliminiert. Darauf folgt eine langsame Eliminationsphase mit einer langen terminalen Halbwertszeit. Die terminale Halbwertszeit beträgt durchschnittlich etwa 40 Stunden. Die Blut-Clearance ist hoch, sie erreicht nahezu den Wert für die Leberdurchblutung und beträgt durchschnittlich 0,72 l/h/kg (Bereich: 0,32–1,26 l/h/kg). Die renale Elimination von unverändertem Vinorelbin ist gering (< 20% der Dosis). Die biliäre Ausscheidung stellt sowohl für die Metaboliten als auch für unverändertes Vinorelbin (die hauptsächlich wiedergefundene Verbindung) den vorherrschenden Eliminationsweg dar.

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Lebermetastasen traten Veränderungen der mittleren Vinorelbin-Clearance nur auf, wenn über 75% der Leber betroffen waren.

In einer ersten Studie wurde über die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Vinorelbin berichtet. Diese Studie wurde bei Mammakarzinom-Patientinnen mit Lebermetastasen durchgeführt und hat ergeben, dass es erst bei einer Beteiligung der Leber von über 75% zu einer Veränderung der durchschnittlichen Clearance von Vinorelbin kommt. Bei Tumorpatienten mit hepatischer Dysfunktion wurde eine dosisangepasste Pharmakokinetik-Studie der Phase 1 durchgeführt: 6 Patienten mit mäßiger hepatischer Dysfunktion (Bilirubin ≤ 2 × UNL und Transaminasen ≤ 5 × UNL) wurden mit bis zu 25 mg/m² KOF behandelt und 8 Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion (Bilirubin > 2 × UNL und/oder Transaminasen > 5 × UNL) erhielten bis zu 20 mg/m² KOF. In diesen beiden Patientenuntergruppen entsprach die mittlere Gesamtclearance derjenigen von Patienten mit normaler Leberfunktion. Daraus lässt sich schließen, dass die Pharmakokinetik von Vinorelbin bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht beeinträchtigt ist. Trotzdem wird im Fall einer schweren Leberfunktionsstörung, im Sinne einer Vorsichtsmaßnahme, eine reduzierte

Dosis von 20 mg/m² KOF sowie eine engmaschige Überwachung der hämatologischen Parameter empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Auswirkungen von Nierenfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Vinorelbin wurden nicht untersucht. Aufgrund der geringen renalen Ausscheidung ist jedoch die Notwendigkeit einer Dosisreduzierung bei Niereninsuffizienz nicht gegeben.

Ältere Patienten

Eine Studie mit NAVELBINE® bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre) mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom ergab keinen Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Vinorelbin. Aufgrund der allgemein höheren Sensibilität älterer Patienten ist bei der Erhöhung der Dosis von NAVELBINE® jedoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Verhältnis zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Es wurde ein enger Zusammenhang zwischen der Konzentration im Blut und der Verminderung von Leukozyten bzw. Neutrophilen gezeigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

Als Zeichen der Überdosierung kam es bei Versuchstieren zu Haarausfall, Verhaltensanomalien (Erschöpfung, Schläfrigkeit), Lungenschäden, Gewichtsverlust und einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Knochenmarkhypoplasie.

In Untersuchungen zur akuten und chronischen Toxizität trat bei mehreren Tierarten eine dosisabhängige Myelotoxizität auf, die sich auf alle Zellen des Knochenmarks erstreckte. Gelegentlich kam es auch zu einer Atrophie der Lymph- und Milzfollikel. Hohe Dosen führten im Tierversuch zu einem Anstieg der Leberenzyme als Zeichen einer Hepatotoxizität.

Hämodynamische Wirkungen wurden bei Hunden, die die höchste tolerierbare Dosis erhielten, nicht festgestellt. EKG-Untersuchungen an Hunden zeigten unter Vinorelbin, wie bei anderen Vinca-Alkaloiden, nur leichte und nicht signifikante Störungen der Erregungsrückbildung. In einer Untersuchung an Primaten wurden bei wiederholter Gabe von Vinorelbin über 39 Wochen keine Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System festgestellt.

In der Literatur wurde vereinzelt über kardiovaskuläre Ereignisse wie Angina pectoris und Myokardinfarkt unter Behandlung mit Vinca-Alkaloiden berichtet.

Mutagenes und kanzerogenes Potenzial

Vinorelbine induziert Chromosomenschäden, zeigt jedoch im AMES-Test kein mutagenes Potential.

Vinorelbin induziert im Tierversuch Aneuploidien sowie Polyploidien. Es ist davon auszugehen, dass Vinorelbin auch im Menschen mutagene Wirkungen (Aneuploidien und Polyploidien) auslösen kann.

Die Ergebnisse von Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten waren negativ, es wurden jedoch nur niedrige Dosen getestet.

Reproduktionstoxikologie

In Reproduktionsstudien an Tieren wurden bereits unterhalb therapeutischer Dosierungen Wirkungen festgestellt. Sowohl Embryonal als auch Fetotoxizität wurde beobachtet, wie z. B. intrauterine Wachstumsretardierung und verzögerte Ossifikation. Teratogenität (Fusion der Wirbelkörper, fehlende Rippen) wurden in maternal toxischen Dosen beobachtet. Darüber hinaus waren die Spermatogenese sowie die Sekretion von Prostata- und Samenvesikeln vermindert, die Fertilität bei Ratten war jedoch nicht verringert.

Sicherheitspharmakologie

Studien zur Sicherheitspharmakologie an Hunden und Affen zeigten keinerlei Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

NAVELBINE® darf nicht mit alkalischen Lösungen verdünnt werden (Gefahr der Ausfällung).

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es sind keine Inkompatibilitäten zwischen NAVELBINE® und farblosem Neutralglas, PVC-Beutel, Vinylacetatbeutel oder PVC-Infusionsbestecken bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis:

3 Jahre. Nach Anbruch Rest verwerfen.

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung:

Nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung in Neutralglasflaschen, PVC-, Polyethylen- oder Vinylacetatbeuteln (siehe Abschnitt 6.6) wurde die chemisch-physikalische Stabilität für folgende Zeiträume und Bedingungen nachgewiesen: 1 Tag bei Raumtemperatur (20°C ± 5°C) und Lichteinwirkung oder 40 Tage bei Raumtemperatur (20°C ± 5°C) bzw. im Kühlschrank (2°C bis 8°C), jeweils vor Licht geschützt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im unversehrten Behältnis

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

NAVELBINE® wird in entsprechend dimensionierte Durchstechflaschen (Glasyt[®] I), die mit einem Butyl- oder Chlorbutylstopfen und einer Aluminium-Bördelkappe mit Polypropylenabdichtung verschlossen sind, bereit gestellt.

NAVELBINE® 10 mg/1 ml:

Packungen mit 1 Durchstechflasche zu 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Packungen mit 10 Durchstechflaschen zu je 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

NAVELBINE® 50 mg/5 ml:

Packungen mit 1 Durchstechflasche zu 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Packungen mit 10 Durchstechflaschen zu je 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung von Injektions- oder Infusionslösungen zytotoxischer Arzneimittel muss durch speziell ausgebildetes Personal mit Kenntnis der verwendeten Arzneimittel erfolgen, unter Bedingungen, die den Schutz der Umgebung und insbesondere den Schutz des damit befassten Personals gewährleistet. Dies erfordert das Vorhandensein eines für diese Zwecke vorgesehenen Arbeitsplatzes. Es ist verboten, in diesem Bereich zu rauchen, zu essen oder zu trinken.

Dem Personal muss geeignetes Arbeitsmaterial zur Verfügung gestellt werden, insbesondere langärmelige Kittel, Schutzmasken, Kopfbedeckungen, Schutzbrillen, sterile Einmal-Handschuhe, Schutzabdeckung für den Arbeitsplatz, Behälter und Sammelbehältnisse für Abfall.

Spritzen und Infusionssets sind vorsichtig aufzubewahren, um ein Auslaufen zu vermeiden.

Verschüttete oder ausgelaufene Flüssigkeit muss aufgewischt werden.

Vorsichtsmaßnahmen müssen ergriffen werden, um eine Exposition des Personals in der Schwangerschaft zu vermeiden.

Jeglicher Augenkontakt muss streng vermieden werden. Nach Augenkontakt ist sofort eine gründliche Spülung mit physiologischer Natriumchloridlösung vorzunehmen. Im Falle von Reizungen sollte ein Augenarzt aufgesucht werden. Im Falle eines Hautkontaktes, ist sofort sorgfältig mit Wasser zu spülen.

Nach der Fertigstellung muss jede exponierte Stelle gründlich gereinigt sowie Hände und Gesicht gewaschen werden.

Zwischen NAVELBINE® und Neutralglasflaschen, PVC-, Polyethylen- oder Vinylacetat-Beuteln oder Infusionssets mit PVC-Leitungen bestehen keine Inkompatibilitäten zwischen Inhalt und Behältnis.

NAVELBINE® kann als langsamer Bolus (6–10 min) nach Verdünnung in 20–50 ml

physiologischer Natriumchloridlösung oder 50 mg/ml (5%ige) Glucoselösung oder als Kurzinfusion (20–30 min) nach Verdünnung mit 125 ml physiologischer Natriumchloridlösung oder 50 mg/ml (5%ige) Glucoselösung gegeben werden. Im Anschluss an die Gabe sollte immer eine Infusion mit mindestens 250 ml physiologischer Natriumchloridlösung durchgeführt werden, um die Vene zu spülen.

NAVELBINE® darf nur intravenös angewendet werden. Es ist sehr wichtig sicherzustellen, dass die Kanüle sorgfältig in der Vene platziert ist, bevor die Infusion begonnen wird. Gelangt NAVELBINE® während der Infusion in das umgebende Gewebe, kann es zu einer starken Reizung kommen. In diesem Fall ist die Infusion zu unterbrechen, die Vene mit Natriumchloridlösung zu spülen und die verbleibende Dosis über eine andere Vene zu verabreichen. Im Falle einer Extravasation, können Glucocorticoide intravenös gegeben werden, um das Risiko einer Phlebitis zu verringern. Exkremate und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PIERRE FABRE PHARMA GmbH
 Neuer Messplatz 5
 D-79108 Freiburg

8. ZULASSUNGSNUMMERN

33071.00.00
 33071.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07.12.1995 / 13.12.2000

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt