

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

NAVELBINE® 20 mg Weichkapseln  
NAVELBINE® 30 mg Weichkapseln  
NAVELBINE® 80 mg Weichkapseln

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

1 Weichkapsel NAVELBINE® 20 mg enthält 27,70 mg Vinorelbinbis[(R,R)-tartrat] entsprechend 20 mg Vinorelbin.

1 Weichkapsel NAVELBINE® 30 mg enthält 41,55 mg Vinorelbinbis[(R,R)-tartrat] entsprechend 30 mg Vinorelbin.

1 Weichkapsel NAVELBINE® 80 mg enthält 110,80 mg Vinorelbinbis[(R,R)-tartrat] entsprechend 80 mg Vinorelbin.

**Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:**

Jede Dosis einer 20 mg, 30 mg, 80 mg Weichkapsel enthält Ethanol, Sorbitol (E 420) und (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen.

**NAVELBINE® 20 mg Weichkapseln**

- Ethanol (= Alkohol) 5 mg
- Sorbitol (E 420) 5,36 mg

**NAVELBINE® 30 mg Weichkapseln**

- Ethanol (= Alkohol) 7,5 mg
- Sorbitol (E 420) 8,11 mg

**NAVELBINE® 80 mg Weichkapseln**

- Ethanol (= Alkohol) 20 mg
- Sorbitol (E 420) 14,91 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Weichkapsel

**NAVELBINE® 20 mg:**

Hellbraune, ovale Weichkapsel; Aufdruck „N20“.

**NAVELBINE® 30 mg:**

Rosafarbene, oblonge Weichkapsel; Aufdruck „N30“.

**NAVELBINE® 80 mg:**

Hellgelbe, oblonge Weichkapsel; Aufdruck „N80“.

**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

**Tabelle 1:**

Neutrophilenzahl während der ersten 3 Anwendungen mit 60 mg/m <sup>2</sup> KOF/Woche	> 1.000	≥ 500 und < 1.000 (einmal)	≥ 500 und < 1.000 (mehr als einmal)	< 500
empfohlene Anfangsdosis [mg/m <sup>2</sup> KOF/Woche] für die 4. Anwendung	80		60	

**Tabelle 2:**

Neutrophilenzahl nach der 4. Anwendung bei einer aktuellen Dosierung von 80 mg/m <sup>2</sup> KOF/Woche	> 1.000	≥ 500 und < 1.000 (einmal)	≥ 500 und < 1.000 (mehr als einmal)	< 500
empfohlene Anfangsdosis [mg/m <sup>2</sup> KOF/Woche] für die nächste Anwendung	80		60	

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Anwendungsvorschriften für Erwachsene:**

Es wird empfohlen, die Einnahme von NAVELBINE® Weichkapseln unter Aufsicht eines Arztes vorzunehmen, der Erfahrung in der Chemotherapie hat.

**Für die Monotherapie gilt die folgende Dosierungsempfehlung:****Für die ersten drei Anwendungen:**

60 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) einmal pro Woche.

**Für weitere Anwendungen:**

Nach der dritten Anwendung wird eine Erhöhung der Dosis auf 80 mg/m<sup>2</sup> KOF einmal pro Woche empfohlen. Ausgenommen sind Patienten, bei denen die Neutrophilenzahl während der ersten 3 Gaben von 60 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Woche auf unter 500/mm<sup>3</sup> oder mehr als einmal auf Werte zwischen 500 und 1.000/mm<sup>3</sup> abfiel.

Siehe Tabelle 1.

**Dosisanpassung:**

Fällt die Neutrophilenzahl während der Behandlung mit 80 mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche auf Werte unter 500/mm<sup>3</sup> oder mehr als einmal auf Werte zwischen 500 und 1.000/mm<sup>3</sup> ab, ist die Verabreichung der nächsten Dosis bis zur Erholung des Neutrophilenwertes zu verschieben und die Dosis für die nächsten 3 Anwendungen von 80 auf 60 mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche zu reduzieren (siehe auch Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 2.

Die Dosis kann wieder von 60 auf 80 mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche erhöht werden, wenn – wie für die ersten drei Anwendungen festgelegt – die Neutrophilenzahl während der letzten 3 Dosen zu 60 mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche nicht unter 500/mm<sup>3</sup> oder nicht mehr als einmal auf Werte zwischen 500 und 1.000/mm<sup>3</sup> abfiel.

**Für die Kombinationstherapie gilt die folgende Dosierungsempfehlung:**

In klinischen Studien stellte sich heraus, dass eine orale Dosis von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF einer i.v.-Dosis von 30 mg/m<sup>2</sup> bzw. eine orale Dosis von 60 mg/m<sup>2</sup> KOF einer i.v.-Dosis von 25 mg/m<sup>2</sup> KOF entspricht. Dieses Umrechnungsverhältnis wurde angewendet, um kombinierte Anwendungssche-

mata zu entwickeln, bei denen NAVELBINE® abwechselnd i.v. und oral verabreicht wird, wodurch eine bessere Akzeptanz bei den Patienten erreicht werden kann.

Bei Kombinationen mit anderen Zytostatika ist die exakte Dosierung Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der Erkrankung als wirksam erwiesen haben.

**Allgemein gilt:**

**Die maximal zulässige Gesamtdosis von 120 mg/Woche bei einer Dosierung von 60 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) und von 160 mg/Woche bei einer Dosierung von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF sollte auch bei Patienten mit einer KOF von ≥ 2 m<sup>2</sup> auf keinen Fall überschritten werden.**

Es stehen Weichkapseln mit verschiedenem Wirkstoffgehalt (20, 30 und 80 mg) zur Verfügung, so dass die individuelle Dosis genau zusammengestellt werden kann. Anhand nachstehender Tabelle kann für jede KOF die entsprechende Dosis ermittelt werden.

KOF [m <sup>2</sup> ]	60 mg/m <sup>2</sup> KOF Dosis [mg]	80 mg/m <sup>2</sup> KOF Dosis [mg]
0,95 bis 1,04	60	80
1,05 bis 1,14	70	90
1,15 bis 1,24	70	100
1,25 bis 1,34	80	100
1,35 bis 1,44	80	110
1,45 bis 1,54	90	120
1,55 bis 1,64	100	130
1,65 bis 1,74	100	140
1,75 bis 1,84	110	140
1,85 bis 1,94	110	150
≥ 1,95	120	160

**Art der Anwendung**

NAVELBINE® Weichkapseln sind **ausschließlich** zur oralen Anwendung bestimmt.

NAVELBINE® Weichkapseln sind unzerkaut mit Wasser, am besten zu einer Mahlzeit, einzunehmen. Sie sollen sofort geschluckt und nicht gekaut, gelutscht oder aufgelöst werden.

**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:**

In klinischen Studien wurden bezüglich der Ansprechrate keine relevanten Unterschiede bei älteren Patienten gefunden, doch kann eine erhöhte Empfindlichkeit einzelner älterer Patienten nicht ausgeschlossen werden. Altersbedingte Änderungen der Pharmakokinetik von Vinorelbin sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

**Anwendung bei Kindern:**

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern ist nicht belegt. Die Anwendung bei Kindern wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

**Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz:**

NAVELBINE® Weichkapseln können bei Patienten mit geringgradiger Leberfunktionsstörung (Bilirubin  $< 1,5 \times$  obere Grenze des Normbereichs (OGN) und GPT und/oder GOT zwischen  $1,5$  und  $2,5 \times$  OGN) mit der Standarddosis von  $60 \text{ mg/m}^2$  KOF/Woche angewendet werden. Bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Bilirubin zwischen  $1,5$  und  $3 \times$  OGN, unabhängig vom GOT- und GPT-Wert) sollten NAVELBINE® Weichkapseln mit einer Dosis von  $50 \text{ mg/m}^2$  KOF/Woche angewendet werden. Die Anwendung von NAVELBINE® bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da nur unzureichende Daten für diese Patientengruppe zur Verfügung stehen, um die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit zu bestimmen (siehe Abschnitte 4.4, 5.2).

**Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz:**

Eine Änderung der Dosis bei Niereninsuffizienz ist aus pharmakokinetischer Sicht nicht erforderlich, da NAVELBINE® nur zu einem sehr geringen Teil über die Nieren ausgeschieden wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei der Anwendung von NAVELBINE® Weichkapseln sind die Hinweise in Abschnitt 6.6 zu beachten.

**4.3 Gegenanzeigen**

NAVELBINE® Weichkapseln dürfen nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Vinorelbin, andere Vinca-Alkaloide, Soja, Erdnuss oder einen der sonstigen Bestandteile.
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine sicheren Verhütungsmaßnahmen verwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- bei Erkrankungen, welche die Resorption stark beeinträchtigen.
- bei vorangegangener erheblicher Resektion von Magen oder Dünndarm.
- bei Neutropenie ( $< 1.500/\text{mm}^3$ ).
- bei schweren Infektionen (akut oder innerhalb der letzten 14 Tage).
- bei Thrombozytopenie ( $< 100.000/\text{mm}^3$ ).

- bei Patienten, die eine Langzeit-Sauerstofftherapie benötigen.
- in Kombination mit Gelbfieberimpfstoffen (siehe Abschnitt 4.5).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Warnhinweise

NAVELBINE® Weichkapseln sollten nur von einem Arzt verordnet werden, der über Erfahrungen in der Chemotherapie sowie über geeignete Mittel zur Überwachung der Zytostatikabehandlung verfügt.

Hat ein Patient versehentlich eine Weichkapsel zerkratzt oder gelutscht, so hat der austretende flüssige Inhalt eine Reizwirkung. In einem solchen Fall ist der Mund mit Wasser oder vorzugsweise isotoner Natriumchloridlösung gründlich auszuspülen.

Bei einer Beschädigung der NAVELBINE® Weichkapseln hat der austretende flüssige Inhalt bei Kontakt mit Haut, Schleimhaut oder Augen eine Reizwirkung. Beschädigte Weichkapseln dürfen nicht geschluckt werden, sondern sollen zum Arzt oder Apotheker zurückgebracht werden, damit sie ordnungsgemäß entsorgt werden. Nach Haut- oder Schleimhautkontakt soll sofort mit viel Wasser oder vorzugsweise isotoner Natriumchloridlösung gespült werden.

Im Falle von Erbrechen nach Einnahme von NAVELBINE® Weichkapseln soll für diese Dosis keine Ersatzdosis eingenommen, sondern die Therapie planmäßig mit der nächsten vorgesehenen Dosis fortgesetzt werden. Eine antiemetische Behandlung (z. B. mit oralen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten wie Odansetron oder Granisetron) kann das Auftreten von Erbrechen reduzieren (siehe Abschnitt 4.5). Bei NAVELBINE® Weichkapseln ist die Häufigkeit des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen höher, als bei der i. v. Darreichungsform. Entsprechend wird eine primäre antiemetische Prophylaxe empfohlen.

Bei der Behandlung sind engmaschige hämatologische Kontrollen notwendig (Bestimmung des Hämoglobingehaltes sowie der Anzahl von Leukozyten, Neutrophilen und Thrombozyten vor jeder neuen Verabreichung). Außerdem sollen die Leber- und Nierenfunktion sowie die Serumelektrolyte regelmäßig überwacht werden.

**Folgende Dosierungsanpassung ist je nach hämatologischem Status erforderlich:**

- Sinkt die Neutrophilenzahl unter  $1.500/\text{mm}^3$  und/oder fällt die Thrombozytenzahl auf Werte unter  $100.000/\text{mm}^3$ , soll die Therapie bis zur Erholung des Neutrophilen- und Thrombozytenwertes verschoben werden.
- Bezüglich der Dosissteigerung von  $60$  auf  $80 \text{ mg/m}^2$  KOF pro Woche nach der dritten Anwendung siehe Abschnitt 4.2.
- Kommt es bei der Verabreichung von  $80 \text{ mg/m}^2$  KOF/Woche zu einer Neutropenie  $< 500/\text{mm}^3$  oder mehr als einmal zu einer Neutropenie zwischen  $500$  und  $1.000/\text{mm}^3$ , soll die nächste Gabe nicht nur bis zur Erholung des Neutrophilenwertes zurückgestellt, sondern auch die

Dosis von  $80$  auf  $60 \text{ mg/m}^2$  KOF/Woche reduziert werden. Die Dosis kann wieder von  $60$  auf  $80 \text{ mg/m}^2$  KOF/Woche erhöht werden; siehe Abschnitt 4.2.

Während klinischer Studien in denen die Therapie mit  $80 \text{ mg/m}^2$  KOF begonnen wurde, entwickelten einige Patienten, einschließlich jene mit einem schlechten Allgemeinzustand, exzessive neutropenische Komplikationen. Daher wird empfohlen, die Behandlung mit  $60 \text{ mg/m}^2$  KOF zu beginnen und auf  $80 \text{ mg/m}^2$  zu steigern, sofern die Dosis gut vertragen wird, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Wenn bei einem Patienten Anzeichen einer Infektion auftreten, ist eine sofortige diagnostische Abklärung erforderlich.

Dieses Arzneimittel enthält  $5,36 \text{ mg}$ , bzw.  $8,11 \text{ mg}$ , bzw.  $14,91 \text{ mg}$  Sorbitol pro Kapsel.

Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Dieses Arzneimittel enthält  $5 \text{ mg}$ , bzw.  $7,5 \text{ mg}$ , bzw.  $20 \text{ mg}$  Alkohol (Ethanol) pro Kapsel.

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel entspricht weniger als  $1 \text{ ml}$  Bier oder  $1 \text{ ml}$  Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als  $1 \text{ mmol}$  ( $23 \text{ mg}$ ) Natrium pro Kapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit anamnestisch bekannter ischämischer Herzerkrankung (siehe Abschnitt 4.8) sowie bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand geboten.

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

Eine Behandlung mit NAVELBINE® Weichkapseln soll nicht gleichzeitig mit einer Strahlentherapie erfolgen, wenn die Leber im Bestrahlungsfeld liegt.

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.

Dieses Arzneimittel 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® Weichkapseln mit starken Hemmstoffen oder Induktoren von CYP3A4 (siehe Abschnitt 4.5). Von der Kom-

bination mit Phenytoin wird (wie bei allen Zytostatika) ebenso abgeraten wie von der Kombination mit Itraconazol (wie bei allen Vinca-Alkaloiden).

NAVELBINE® Weichkapseln wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörung in folgenden Dosierungen untersucht:

- 60 mg/m<sup>2</sup> KOF bei Patienten mit geringgradiger Leberfunktionsstörung (Bilirubin < 1,5 × OGN und GPT und/oder GOT zwischen 1,5 und 2,5 × OGN)
- 50 mg/m<sup>2</sup> KOF bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Bilirubin zwischen 1,5 und 3 × OGN, unabhängig vom GOT- und GPT-Wert)

Die Sicherheit und Pharmakokinetik war bei diesen Patienten in den getesteten Dosierungen unverändert. Die orale Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht; daher wird die Anwendung von NAVELBINE® Weichkapseln bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Da NAVELBINE® nur zu einem sehr geringen Teil über die Nieren ausgeschieden wird, ist eine Änderung der Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion aus pharmakokinetischer Sicht nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

#### 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 Wirk-

samkeitsverlustes des zytotoxischen Arzneimittels, da der hepatische Metabolismus durch Phenytoin gesteigert wird.

##### Gleichzeitige Anwendung sorgfältig abwägen:

Die gleichzeitige Verwendung von Ciclosporin und 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 eines Bronchospasmus oder einer Dyspnoe steigt. In seltenen Fällen wurde eine interstitielle Pneumonie beobachtet.

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

##### **Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinorelbin auftreten:**

Werden NAVELBINE® Weichkapseln mit anderen Substanzen mit bekannter Knochenmarkstoxizität kombiniert, muss mit einer Verstärkung der myelosuppressiven Wirkung gerechnet werden.

Die Kombination von NAVELBINE® und Cisplatin über mehrere Behandlungszyklen zeigt keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Allerdings ist die Inzidenz einer Granulozytopenie bei kombinierter Anwendung von Cisplatin und NAVELBINE® höher als bei einer Monotherapie mit NAVELBINE®.

Bei der Kombination von NAVELBINE® mit verschiedenen anderen Chemotherapeutika (Paclitaxel, Docetaxel, Capecitabin und orales Cyclophosphamid) wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionen beobachtet.

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).

Es gibt Hinweise, dass die 5-Fluorouracil induzierte Mukosatoxizität durch Vinorelbin 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 Vinorelbin und Mitomycin C bei Patienten mit allergischer Prädisposition (Asthma bronchiale, bekannte Allergien) besondere Vorsicht geboten.

Die Pharmakokinetik von Vinorelbin wird durch die Kombination mit Antiemetika wie 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten (z. B. Ondansetron oder Granisetron) nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4).

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/m<sup>2</sup>, wenn sie mit täglich 1000 mg Lapatinib kombiniert wurde. Diese Art der Kombination sollte mit Vorsicht verabreicht werden.

Nahrungsmittelinteraktionen: Die Einnahme von NAVELBINE® Weichkapseln zu den Mahlzeiten beeinträchtigt die Bioverfügbarkeit nicht.

#### 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® Weichkapseln sollten 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 danach Therapieende eine wirksame Kontrazeption anwenden.

Männer sollten während der Behandlung mit Vinorelbin 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 Vinorelbin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Da ein Risiko für den Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, muss vor Beginn der Behandlung mit NAVELBINE® Weichkapseln abgestellt werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Fertilität**

Männern, die mit NAVELBINE® Weichkapseln 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 (siehe Abschnitt 4.8).

**4.8 Nebenwirkungen**

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus klinischen Prüfungen mit insgesamt 316 Patienten (132 Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom und 184 Patienten mit Mammakarzinom), die das empfohlene Dosisschema für NAVELBINE® Weichkapseln (erste drei Gaben 60 mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche gefolgt von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche) erhielten, errechnet.

Die beobachteten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt. Weitere Nebenwirkungen, zusammengefasst aus Meldungen nach der Zulassung sowie aus klinischen Studien, wurden entsprechend der MedDRA-Klassifikation und mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ aufgenommen.

- 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)
- (Alle Schweregradangaben – G – nach NCI-CTC-Klassifikation)

**Nebenwirkungen NAVELBINE® Weichkapseln:**

**Erkenntnisse aus der Anwendung vor der Zulassung:**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren: Knochenmarkdepression mit Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, gastrointestinale Toxizität mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Stomatitis und Obstipation. Müdigkeit und Fieber wurden ebenso sehr häufig berichtet.

**Erkenntnisse aus der Anwendung nach der Zulassung:**

NAVELBINE® Weichkapseln werden als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika wie Cisplatin oder Capecitabin angewendet. Die am häufigsten betroffenen Systemorganklassen sind „Erkrankungen des Blutes

und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“. Diese Erkenntnisse sind mit den Erfahrungen aus der Anwendung vor der Zulassung identisch.

Siehe Tabelle 3

**Tabelle 3: Nebenwirkungen NAVELBINE® Weichkapseln**

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<p><b>Sehr häufig:</b> Virale, bakterielle oder durch Pilze verursachte Infektionen ohne Neutropenie, an verschiedenen Stellen lokalisiert (G1–4: 12,7 %; G3–4: 4,4 %).</p> <p><b>Häufig:</b> Virale, bakterielle oder durch Pilze verursachte Infektionen, bedingt durch eine Knochenmarkdepression und/oder eine Beeinträchtigung des Immunsystems (neutropenische Infektionen); diese sind normalerweise unter adäquater Behandlung reversibel. Neutropenische Infektion G3–4: 3,5 %.</p> <p><b>Nicht bekannt:</b> Neutropenische Sepsis. Komplizierte Sepsis, manchmal mit tödlichem Ausgang. Schwere Sepsis, manchmal mit anderem Organversagen. Septikämie.</p>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<p><b>Sehr häufig:</b> Der dosisbegrenzende toxische Effekt ist die Knochenmarkdepression; diese ist reversibel und führt vorwiegend zu einer Neutropenie (G1–4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G4: 25,9 %). Leukopenie (G1–4: 70,6 %; G3: 24,7 %; G4: 6 %). Anämie (G1–4: 67,4 %; G3–4: 3,8 %). Thrombozytopenie (G1–2: 10,8 %).</p> <p><b>Häufig:</b> Grad 4 Neutropenie in Verbindung mit Fieber über 38°C inklusive febriler Neutropenie: 2,8 %.</p> <p><b>Nicht bekannt:</b> Thrombozytopenie G3–4. Panztyopenie.</p>
Endokrine Erkrankungen	<p><b>Nicht bekannt:</b> Syndrom der gestörten ADH-Sekretion (SIADH).</p>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<p><b>Sehr häufig:</b> Anorexie (G1–4: 38,6 %; G3–4: 4,1 %).</p> <p><b>Nicht bekannt:</b> Schwere Hyponatriämie.</p>
Psychiatrische Erkrankungen:	<p><b>Häufig:</b> Schlaflosigkeit (G1–2: 2,8 %).</p>
Erkrankungen des Nervensystems	<p><b>Sehr häufig:</b> Neurosensorische Störungen (G1–2: 11,1 %), im Allgemeinen auf den Verlust der tiefen Sehnenreflexe beschränkt.</p> <p><b>Häufig:</b> Neuromotorische Störungen (G1–4: 9,2 %; G3–4: 1,3 %). Kopfschmerzen (G1–4: 4,1 %; G3–4: 0,6 %). Schwindelgefühl (G1–4: 6 %; G3–4: 0,6 %). Geschmacksstörungen (G1–2: 3,8 %). Somnolenz und Agitiertheit (G1–2).</p> <p><b>Gelegentlich:</b> Ataxie (G3: 0,3 %).</p> <p><b>Nicht bekannt:</b> Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom.</p>
Augenerkrankungen	<p><b>Häufig:</b> Sehstörungen (G1–2: 1,3 %).</p>
Herzkrankungen	<p><b>Gelegentlich:</b> Herzversagen, Herzrhythmusstörungen.</p> <p><b>Nicht bekannt:</b> Myokardinfarkt bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorgeschichte oder kardiovaskulären Risikofaktoren.</p>
Gefäßerkrankungen	<p><b>Häufig:</b> Arterielle Hypertonie (G1–4: 2,5 %; G3–4: 0,3 %). Arterielle Hypotonie (G1–4: 2,2 %; G3–4: 0,6 %).</p>

## Fortsetzung Nebenwirkungen NAVELBINE® Weichkapseln

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<u>Häufig:</u> Dyspnoe (G1–4: 2,8 %; G3–4: 0,3 %). Husten (G1–2: 2,8 %).  <u>Nicht bekannt:</u> Lungenembolie.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Sehr häufig:</u> Übelkeit (G1–4: 74,7 %; G3–4: 7,3 %). Erbrechen (G1–4: 54,7 %; G3–4: 6,3 %), die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen kann durch eine ergänzende Behandlung (z. B. orale 5-HT <sub>3</sub> -Antagonisten) verringert werden. Diarrhoe (G1–4: 49,7 %; G3–4: 5,7 %). Stomatitis (G1–4: 10,4 %; G3–4: 0,9 %). Schmerzen im Abdomen (G1–4: 14,2 %), Obstipation (G1–4: 19 %; G3–4: 0,9 %), bei Obstipation in der Vorgeschichte und/oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Morphin oder Morphin-ähnlichen Substanzen kann eine ergänzende Behandlung mit Laxanzien sinnvoll sein. Andere gastrointestinale Störungen (G1–4: 11,7 %).  <u>Häufig:</u> Oesophagitis (G1–3: 3,8 %; G3: 0,3 %). Dysphagie (G1–2: 2,3 %).  <u>Gelegentlich:</u> Paralytischer Ileus (G3–4: 0,9 %; nur in Ausnahmefällen mit letalem Ausgang), die Behandlung kann nach Wiederherstellung einer normalen Darmaktivität fortgeführt werden.  <u>Nicht bekannt:</u> Gastrointestinale Blutung.
Leber- und Gallenerkrankungen	<u>Häufig:</u> Leberfunktionsstörungen (G1–2: 1,3 %).  <u>Nicht bekannt:</u> Vorübergehende Erhöhung der Leberwerte.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Sehr häufig:</u> Alopezie, üblicherweise mild ausgeprägt (G1–2: 29,4 %).  <u>Häufig:</u> Hautreaktionen (G1–2: 5,7 %).
Skellett Muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<u>Häufig:</u> Arthralgie einschließlich Kieferschmerzen. Myalgie (G1–4: 7 %; G3–4: 0,3 %).
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Häufig:</u> Dysurie (G1–2: 1,6 %). Andere urogenitale Symptome (G1–2: 1,9 %).
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Sehr häufig:</u> Müdigkeit/Unwohlsein (G1–4: 36,7 %; G3–4: 8,5 %). Fieber (G1–4: 13,0 %; G3–4: 12,1 %).  <u>Häufig:</u> Schmerzen einschließlich Tumorschmerzen (G1–4: 3,8 %; G3–4: 0,6 %). Schüttelfrost (G1–2: 3,8 %).
Untersuchungen:	<u>Sehr häufig:</u> Gewichtsverlust (G1–4: 25 %; G3–4: 0,3 %).  <u>Häufig:</u> Gewichtszunahme (G1–2: 1,3 %).

(3-*sn*-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Für die intravenöse Formulierung von Navelbine® wurden zudem folgende zusätzliche Nebenwirkungen berichtet: systemische allergische Reaktionen, schwere Parästhesien, Schwäche der unteren Extremitäten, Herzrhythmusstörungen, Hitze wallungen, periphere Kälte, Kollaps, Angina pectoris, Bronchospasmus, interstielle Pneumopathie, Pankreatitis, Palmar-Plantares-Erythrodyssäthesiesyndrom, akutes Atemnotsyndrom.

#### **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 und Leberfunktionsstörungen 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.
- Engmaschige Überwachung des Kreislaufsystems und der Leberfunktion.

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

#### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

##### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 Catharanthin-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 hoher Wirkstoffkonzentration 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/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 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/m<sup>2</sup> 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 von Vinorelbin wurden im Blut untersucht.

### Resorption:

Vinorelbin wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert.  $T_{max}$  liegt zwischen 1,5 und 3 Stunden, das Blutspiegelmaximum ( $C_{max}$ ) beträgt nach einer Dosis von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF ungefähr 130 ng/ml.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Vinorelbin beträgt ca. 40% und wird durch Einnahme der Weichkapseln zu den Mahlzeiten nicht beeinflusst.

Orale Vinorelbin-Dosen von 60 und 80 mg/m<sup>2</sup> KOF führen zu ähnlichen Blutspiegeln wie jeweils 25 und 30 mg/m<sup>2</sup> KOF der intravenösen Darreichungsform.

Die interindividuelle Variabilität der Wirkstoffexposition ist nach oraler und intravenöser Verabreichung etwa gleich.

Der Serumspiegel steigt bis zu 100 mg/m<sup>2</sup> proportional mit der Dosis an.

### Verteilung:

Das Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht ist mit durchschnittlich 21,2 l/kg (Bereich: 7,5 bis 39,7 l/kg) hoch; dies zeigt eine beträchtliche Gewebeverteilung an.

Die Bindung an Plasmaproteine ist mit 13,5% gering. Es erfolgt eine starke Bindung an Blutzellen, besonders Thrombozyten (78%).

Vinorelbin reichert sich im Lungengewebe an. In einer Untersuchung an bioptisch gewonnenem Material war die Konzentration im Lungengewebe 300-mal höher als im Serum. Vinorelbin wurde im zentralen Nervensystem nicht nachgewiesen.

### 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:

Die terminale Halbwertszeit beträgt durchschnittlich etwa 40 Stunden. Die Blutclearance ist hoch; sie erreicht nahezu den Wert für die Leberdurchblutung und beträgt durchschnittlich 0,72 l/h/kg (Bereich: 0,32 bis 1,26 l/h/kg).

Die renale Ausscheidung von unverändertem Vinorelbin ist gering (< 5% der Dosis). Vinorelbin und seine Metabolite werden vorwiegend biliär ausgeschieden. In Urin und Faeces wird hauptsächlich unverändertes Vinorelbin gefunden.

### Spezielle Patientengruppen:

#### Nieren- und Leberfunktionsstörung:

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.

Die Pharmakokinetik des oral verabreichten Vinorelbin war bei Patienten mit geringgradiger Leberfunktionsstörung (Bilirubin < 1,5 × OGN und GPT und/oder GOT zwischen 1,5 und 2,5 × OGN) nach Verabreichung von 60 mg/m<sup>2</sup> KOF sowie bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Bilirubin zwischen 1,5 und 3 × OGN, unabhängig vom GOT- und GPT-Wert) nach Verabreichung von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF unverändert. Bezüglich Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind keine Daten verfügbar; daher dürfen NAVELBINE® Weichkapseln bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.4).

### Ältere Patienten:

Eine Studie mit oralem Vinorelbin bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre) mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom zeigte keinen Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Vinorelbin. Aufgrund der allgemein höheren Sensibilität älterer Patienten ist bei der Erhöhung der Dosis von NAVELBINE® Weichkapseln 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

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

Vinorelbin induzierte 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 Embryo- 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

#### Lösung:

- Ethanol 99,5%
- gereinigtes Wasser
- Glycerol
- Macrogol 400

#### Kapselhülle:

- Gelatine
- Glycerol 85%
- Anidrisorb 85/70 (enthält Sorbitol (E 420); Sorbitan-1,4; Mannitol (E 421); hochwertige Polyole)
- Titandioxid (E 171)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172) (abhängig von der Stärke)
- Eisen(III)-oxid (E 172) (abhängig von der Stärke)
- mittelkettige Triglyceride
- PHOSAL 53 MCT (enthält (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen; Mono- und Diglyceride aus Sonnenblumen; Ölsäure; Palmitoylascorbinsäure (Ph. Eur.);  $\alpha$ -Tocopherol).

#### Essbare Drucktinte:

- Carninsäure (E 120)
- Natriumhydroxid
- Aluminiumchlorid-Hexahydrat
- Hypromellose
- Propylenglycol (E 1520)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

NAVELBINE® 20 mg, 30 mg und 80 mg Weichkapseln

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).  
In der ungeöffneten Originalpackung aufbewahren.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminium Blisterpackung.

Die Weichkapseln sind in einer kindergesicherten Blisterpackung abgepackt.

Packung mit 1 Blisterpackung mit 1 Weichkapsel.

Zusätzlich für NAVELBINE® 20 mg / 30 mg Weichkapseln.

Packung mit 4 Blisterpackungen mit je 1 Weichkapsel.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Beseitigung und sonstige  
Hinweise zur Handhabung**Handhabung

Wie ist die Blisterpackung zu öffnen?

1. Blisterpackung entlang der schwarzen Strichlinie mit einer Schere aufschneiden
2. Entfernen der weichen Plastikfolie
3. Durchdrücken der Weichkapsel durch die Aluminiumfolie

Die Hände sollten nach der Anwendung von NAVELBINE® Weichkapseln sorgfältig gewaschen werden.

Entsorgung

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pierre Fabre Pharma GmbH  
Neuer Messplatz 5  
D-79108 Freiburg

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

50133.00.00  
50133.01.00  
50133.03.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG  
DER ZULASSUNG**

18.08.2003/16.07.2012

**10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2024

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt