

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Navirel 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vinorelbin (als Tartrat) 10 mg/ml

Eine 1-ml-Durchstechflasche enthält 10 mg Vinorelbin (als Tartrat).

Eine 5-ml-Durchstechflasche enthält 50 mg Vinorelbin (als Tartrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare, farblose bis blass-gelbe Lösung.

Zur Einmalentnahme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Als Monotherapie bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Chemotherapie, die Anthracycline und Taxane enthält, versagt hat oder nicht geeignet ist.
- Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium 3 oder 4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Vinorelbin wird üblicherweise in einer Dosierung von 25 – 30 mg/m² Körperoberfläche einmal wöchentlich verabreicht.

Bei Kombination mit anderen Zytostatika ist die exakte Dosierung dem Behandlungsprotokoll zu entnehmen.

Vinorelbin sollte als langsame Bolusinfusion (6 – 10 Minuten) nach Verdünnung mit 20 – 50 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung zur Injektion oder in 5 % (w/v) Glucoselösung zur Injektion verabreicht werden.

Die Dauer der peripheren Infusion von 6 bis 10 Minuten muss eingehalten werden, da bei einer längeren Dauer der peripheren Exposition das Risiko für eine Venenreizung steigt.

Im Anschluss an die Anwendung muss immer eine Infusion von mindestens 250 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung erfolgen, um die Vene durchzuspülen (siehe Abschnitt 6.6).

Die maximal tolerable Dosis pro Verabreichung: 35,4 mg/m² Körperoberfläche.

Die maximale Gesamtdosis pro Verabreichung: 60 mg.

Dosisanpassungen

Der Metabolismus und die Clearance von Vinorelbin finden hauptsächlich in der Leber statt: nur 18,5 % werden unverändert im Urin ausgeschieden. Es gibt keine prospektive Studie bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, welche die pharmakodynamischen Wirkungen aufgrund des veränderten Metabolismus des Wirkstoffs untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion ändert sich die Pharmakokinetik von Vinorelbin nicht.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird jedoch, als vorbeugende Maßnahme, eine reduzierte Dosis von 20 mg/m² Körperoberfläche und eine sorgfältige Überwachung der hämatologischen Parameter empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Angesichts der geringen renalen Ausscheidung gibt es keinen pharmakokinetischen Grund, die Vinorelbin-Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu reduzieren.

Ältere Patienten

Im klinischen Alltag wurden bei älteren Patienten keine erheblichen Unterschiede im Hinblick auf die Response-Rate berichtet, obwohl eine höhere Empfindlichkeit bei einigen dieser Patienten nicht ausgeschlossen werden kann. Das Alter beeinflusst die Pharmakokinetik von Vinorelbin nicht: siehe Abschnitt 5.2.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vinorelbin bei Kindern ist nicht erwiesen, weshalb eine Verabreichung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen wird.

Art der Anwendung

Ausschließlich zur intravenösen Anwendung nach entsprechender Verdünnung.

Die intrathekale Verabreichung von Vinorelbin kann einen tödlichen Ausgang haben!

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels
Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Vinca-Alkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Neutrophilenzahl < 1 500/mm³ oder schwere bestehende oder kürzlich vorangegangene Infektion (innerhalb der vergangenen 2 Wochen).
- Thrombozytenzahl unter 100 000/mm³.
- Schwere Leberfunktionsstörung, die nicht im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung steht.
- in Kombination mit Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5).
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

- Vinorelbin muss unter Aufsicht eines in der Anwendung von Chemotherapien erfahrenen Arztes verabreicht werden.
- Vinorelbin darf nur intravenös verabreicht werden. Die intrathekale Verabreichung ist kontraindiziert. Im Anschluss an die Anwendung muss immer eine Infusion von mindestens 250 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung erfolgen, um die Vene durchzuspülen.
- Vinorelbin darf nur intravenös gegeben werden: Es muss unbedingt sichergestellt werden, dass die Kanüle exakt in der Vene liegt, bevor mit der Vinorelbin-Infusion begonnen wird. Wenn das Arzneimittel während einer intravenösen Anwendung in das umliegende Gewebe infiltriert, kann eine erhebliche lokale Reizung auftreten. In diesem Fall muss die Infusion sofort unterbrochen werden, die Vene mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung gespült werden und die verbleibende Dosis in eine andere Vene verabreicht werden. Zusätzlich unterstützen veröffentlichte Daten den Nutzen einer Behandlung mit Hyaluronidase und trockener Hitze bei einer auftretenden Paravasation. Im Frühstadium einer Nekrose oder eines Kompartmentsyndroms, bei anhaltenden oder zunehmenden Schmerzen oder bei Versagen der konservativen Behandlung wird die Konsultation eines plastischen Chirurgen empfohlen.
- Während der Therapie ist eine engmaschige hämatologische Überwachung (Bestimmung von Hämoglobinspiegel und Anzahl von Leukozyten, Granulozyten und Thrombozyten vor jeder neuen Infusion) erforderlich. Neutropenie ist die wichtigste dosislimitierende Nebenwirkung. Dieser Effekt ist nicht kumulativ mit einem Nadir zwischen 7 und 14 Tagen nach Verabreichung und innerhalb von 5 bis 7 Tagen schnell reversibel. Liegt die Zahl der neutrophilen Granulozyten unter $1\,500/\text{mm}^3$ bzw. die Zahl der Thrombozyten unter $100\,000/\text{mm}^3$, muss die Therapie bis zur Normalisierung der Werte aufgeschoben und der Patient entsprechend überwacht werden. Bei etwa 35 % der Behandlungszyklen ist zu erwarten, dass sich die Verabreichung des Arzneimittels deshalb um voraussichtlich 1 Woche verzögert.
- Zeigt der Patient Anzeichen oder Symptome, die auf eine Infektion hinweisen, ist eine sofortige entsprechende Untersuchung durchzuführen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Wenn eine signifikante Leberfunktionsstörung vorliegt, sollte die Dosis reduziert werden: Vorsicht ist geboten und eine sorgfältige Überwachung der hämatologischen Parameter ist erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
- Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist aufgrund der geringen renalen Ausscheidung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).
- Vinorelbin darf nicht gleichzeitig mit einer Strahlentherapie gegeben werden, bei der das Bestrahlungsfeld auch die Leber miteinschließt.
- Starke CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren sollten, da sie die Konzentration von Vinorelbin beeinflussen können (siehe Abschnitt 4.5), nur mit Vorsicht verabreicht werden.
- Dieses Arzneimittel wird in der Regel nicht in Kombination mit Itraconazol (sowie allen anderen Vinca-Alkaloiden) und Phenytoin (und allen anderen Zytostatika) empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
- Die Verabreichung dieses Arzneimittels ist speziell zusammen mit Gelbfieber-Impfstoff kontraindiziert und die gleichzeitige Anwendung mit anderen Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

- Um das Risiko eines Bronchospasmus zu vermeiden – insbesondere bei einer Kombinationstherapie mit Mitomycin C –, kann eine entsprechende Prophylaxe erwogen werden. Ambulant therapierte Patienten müssen dahingehend unterrichtet werden, bei Atemnot einen Arzt aufzusuchen.
- Bei Verwendung der intravenösen pharmazeutischen Form von Vinorelbin wurde über Lungentoxizität, einschließlich schwerer akuter Bronchospasmen, interstitieller Pneumonitis und des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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 Menschen japanischer Abstammung wurden häufiger interstitielle Lungenerkrankungen berichtet. Bei dieser spezifischen Bevölkerungsgruppe ist erhöhte Vorsicht geboten.
- Bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit in der Vorgeschichte ist erhöhte Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).
- Jeglicher Kontakt mit den Augen sollte unbedingt vermieden werden: Es besteht das Risiko schwerer Irritationen und sogar Auftreten von Hornhautulzera, wenn das Präparat unter Druck verspritzt wird. In diesem Fall muss das Auge sofort mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung gespült werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Übliche Wechselwirkungen aller zytotoxischen Wirkstoffe

Auf Grund des gesteigerten Thromboserisikos bei Tumorerkrankungen wird häufig eine gerinnungshemmende Therapie durchgeführt. Die große intraindividuelle Variabilität des Gerinnungsstatus bei Erkrankungen und die möglichen Wechselwirkungen oraler Antikoagulanzen mit Chemotherapeutika erfordern eine häufigere Kontrolle der INR (International Normalised Ratio), falls dem Patienten eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen verordnet wird.

Die gleichzeitige Verabreichung wird nicht empfohlen

Dieses Arzneimittel wird üblicherweise nicht empfohlen in Kombination mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen aufgrund des damit verbundenen Risikos möglicherweise tödlich verlaufender Erkrankungen. Bei Patienten, die bereits durch ihre Grunderkrankung immunsupprimiert sind, besteht ein höheres Risiko. Wenn möglich und falls verfügbar (Poliomyelitis) ist ein inaktivierter Impfstoff anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert

Die gleichzeitige Anwendung von Gelbfieber-Impfstoff ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Phenytoin: Es besteht das Risiko der Verschlimmerung von Krampfleiden auf Grund der verminderten Resorption von Phenytoin im Verdauungstrakt durch Zytostatika sowie das Risiko einer verstärkten Toxizität und des Wirksamkeitsverlustes des Zytostatikums durch den durch Phenytoin gesteigerten Metabolismus in der Leber.

Die gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden

Ciclosporin, Tacrolimus: Die Möglichkeit einer exzessiven Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation ist in Betracht zu ziehen.

Spezifische Wechselwirkungen mit Vinca-Alkaloiden

Eine gleichzeitige Verabreichung wird nicht empfohlen

Itraconazol sollte wegen des Potenzials einer gesteigerten Neurotoxizität aufgrund seines verlangsamten hepatischen Metabolismus nicht gleichzeitig verabreicht werden.

Die gleichzeitige Anwendung kann in Betracht gezogen werden

Die gleichzeitige Anwendung von Vinca-Alkaloiden und Mitomycin C erhöht das Risiko für Bronchospasmus und Atemnot. In seltenen Fällen, insbesondere in Kombination mit Mitomycin, wurde eine interstitielle Pneumonie beobachtet.

Vinorelbin ist ein Substrat von P-Glycoprotein und die gleichzeitige Anwendung mit Inhibitoren (z. B. Verapamil, Ciclosporin und Chinidin) oder Induktoren dieses Transportproteins kann die Konzentration von Vinorelbin beeinflussen.

Wechselwirkungen spezifisch für Vinorelbin

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Vinorelbin und anderen myelotoxischen Arzneimitteln besteht die Gefahr verstärkter myelosuppressiver Nebenwirkungen.

CYP3A4 ist das wichtigste am Abbau von Vinorelbin beteiligte Enzym und die Kombination mit einem starken Inhibitor dieses Isoenzym (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Clarithromycin, Erythromycin und Ritonavir) kann die Vinorelbin-Konzentration im Blut erhöhen, und die Kombination mit starken Induktoren dieses Isoenzym (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin und Johanniskraut) kann zu einer Verringerung der Vinorelbin-Konzentration im Blut führen.

Die Kombination von Vinorelbin und Cisplatin (eine sehr häufige Kombination) hat keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter. Es gibt jedoch höhere Inzidenz von Granulozytopenien in der Kombination von Vinorelbin und Cisplatin als bei einer Vinorelbin-Monotherapie.

In einer klinischen Phase-I-Studie wurde bei intravenöser Verabreichung von Vinorelbin und Lapatinib eine erhöhte Inzidenz von Grad 3/4 Neutropenie vermutet. In dieser Studie betrug die empfohlene Dosis der intravenösen Form von Vinorelbin 22,5 mg/m², in Kombination mit täglich 1 000 mg Lapatinib in einem 3-wöchigen Zyklus an Tag 1 und Tag 8. Diese Kombination sollte mit Vorsicht verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vinorelbin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Embryotoxizität und Teratogenität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund von Erfahrungen aus tierexperimentellen Studien und der pharmakologischen Wirkung von Vinorelbin besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Vinorelbin während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen auslösen kann.

Navirel ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen dürfen während der Behandlung mit Vinorelbin nicht schwanger werden.

Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von gesundheitsschädlichen Wirkungen für das Kind erfolgen.

Falls während der Behandlung eine Schwangerschaft eintritt, ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung in Betracht zu ziehen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Da eine Schwangerschaft eine Kontraindikation darstellt und angesichts des genotoxischen Potentials von Vinorelbin (siehe Abschnitt 5.3) müssen Frauen im gebärfähigen Alter während und mindestens 7 Monate

nach Ende der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und ihren Arzt informieren, wenn sie schwanger werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vinorelbin in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurde nicht untersucht, ob Vinorelbin in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Navirel ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Das Stillen muss vor Beginn der Behandlung mit Vinorelbin unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Männer, die mit Vinorelbin behandelt werden, sollten während und mindestens 4 Monate nach Ende der Behandlung kein Kind zeugen. Da es durch die Behandlung mit Vinorelbin zu irreversibler Infertilität kommen kann, sollte vor der Behandlung eine Beratung über die Konservierung von Spermien erfolgen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Auf der Basis des pharmakodynamischen Profils hat Navirel keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings ist bei Patienten, die mit Vinorelbin behandelt werden, aufgrund einiger Nebenwirkungen des Arzneimittels Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Knochenmarksdepression mit Neutropenie, Anämie, neurologische Erkrankungen und Magen-Darm-Toxizität mit Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis und Verstopfung, vorübergehender Erhöhung der Leberwerte, Alopezie und lokale Venenentzündungen.

Bei kombinierter Chemotherapie von Vinorelbin mit anderen antineoplastischen Arzneimitteln ist zu beachten, dass die aufgeführten Nebenwirkungen häufiger und stärker auftreten können als während und nach einer Monotherapie. Darüber hinaus sind die zusätzlichen spezifischen Nebenwirkungen der anderen Arzneimittel zu berücksichtigen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Jene Nebenwirkungen, die häufiger als nur in Einzelfällen auftraten, werden im Folgenden gegliedert nach Organsystemen und nach Häufigkeitsgruppen aufgelistet. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$);

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$);

Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$);

Sehr selten ($< 1/10\,000$).

Weitere Nebenwirkungen nach Markteinführung wurden nach der MedDRA-Klassifizierung mit der Häufigkeit *nicht bekannt* (*Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar*) aufgenommen.

Detaillierte Informationen zu Nebenwirkungen: Der Schweregrad wurde anhand der WHO-Klassifikation (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) angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<u>Häufig</u>
---	---------------

	Virale, bakterielle oder Pilzinfektionen an unterschiedlichen Stellen (Atem- und Harnwege, GI-Trakt), leicht bis mittelschwer und in der Regel mit einer geeigneten Behandlung reversibel. <u>Gelegentlich</u> Schwere Sepsis mit Organversagen, Septikämie. <u>Sehr selten</u> Komplizierte Septikämie, tödliche Septikämie. <u>Nicht bekannt</u> Neutropenische Sepsis (mit potenziell tödlichem Ausgang in 1,2 % der Fälle).
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<u>Sehr häufig</u> Knochenmarksdepression, die sich vor allem als Neutropenie äußert (G3: 24,3 % und G4: 27,8 % bei Monotherapie) reversibel innerhalb von 5 bis 7 Tagen und im Zeitverlauf nicht kumulativ, Anämie (G3-4: 7,4 % bei Monotherapie). <u>Häufig</u> Thrombozytopenie (G3-4: 2,5 %) kann auftreten, ist aber selten schwerwiegend. <u>Nicht bekannt</u> Fiebrige Neutropenie, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	<u>Häufig</u> Allergische Reaktionen (Hautreaktionen, Atemwegsreaktionen). <u>Nicht bekannt</u> Systemische allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktion oder Schock, anaphylaktoide Reaktion, Angioödem).
Endokrine Erkrankungen	<u>Nicht bekannt</u> Syndrom der inadäquaten Sekretion von Adiuretin (SIADH).
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<u>Selten</u> Schwere Hyponatriämie. <u>Nicht bekannt</u> Anorexie.
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Sehr häufig</u> Neurologische Erkrankungen (G3: 2,6 %; G4: 0,1 %), einschließlich Verlust der tiefen Sehnenreflexe. Schwäche der unteren Extremitäten wurde nach längerer Chemotherapie berichtet. <u>Gelegentlich</u> Schwere Parästhesien mit sensorischen und motorischen Symptomen. Diese Wirkungen sind in der Regel reversibel. <u>Sehr selten</u>

	Guillain-Barré-Syndrom <u>Nicht bekannt</u> Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ataxie, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom.
Herzerkrankungen	<u>Selten</u> Ischämische Herzkrankheit wie Angina pectoris, transitorische Veränderungen des Elektrokardiogramms, Myokardinfarkt, manchmal mit tödlichem Ausgang. <u>Sehr selten</u> Tachykardie, Palpitationen und Herzrhythmusstörungen. <u>Nicht bekannt</u> Herzversagen.
Gefäßerkrankungen	<u>Gelegentlich</u> Hypotonie, Hypertonie, Flushing und periphere Kälte. <u>Selten</u> Schwere Hypotonie, Kollaps.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<u>Gelegentlich</u> Dyspnoe und Bronchospasmen können unter einer Vinorelbin-Behandlung wie bei anderen Vinca-Alkaloiden auftreten. <u>Selten</u> Interstitielle Lungenerkrankung, manchmal mit tödlichem Ausgang, wurde berichtet. <u>Sehr selten</u> Respiratorische Insuffizienz. <u>Nicht bekannt</u> Husten (G1-2), Lungenembolie, akutes Atemnotsyndrom, manchmal tödlich.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Sehr häufig</u> Obstipation ist das Hauptsymptom (G3-4: 2,7 %), die sich selten zu einem paralytischen Ileus entwickelt, und mit Vinorelbin als Monotherapie (G3-4: 4,1 %) und unter der Kombination von Vinorelbin mit anderen chemotherapeutischen Substanzen berichtet wurde. Übelkeit und Erbrechen (G1-2: 30,4 %, G3-4: 2,2 % bei Monotherapie; eine antiemetische Therapie kann die Häufigkeit reduzieren), Stomatitis (G1-4: 15 % bei Monotherapie), Ösophagitis. <u>Häufig</u> Durchfall (in der Regel leicht bis mittelschwer). <u>Selten</u> Paralytischer Ileus; die Behandlung kann nach der Wiederherstellung der normalen Darm-Mobilität wieder aufgenommen werden, Pankreatitis. <u>Nicht bekannt</u> Gastrointestinale Blutung, schwere Diarrhö, Abdominalschmerz.

Leber- und Gallenerkrankungen	<u>Sehr häufig</u> transitorische Erhöhung der Leberwerte (G1-2) ohne klinische Symptome wurde berichtet (Anstieg von Gesamtbilirubin, alkalischer Phosphatase, Aspartat-Aminotransferase bei 27,6 %, Anstieg von Alanin-Aminotransferase bei 29,3 %).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<u>Sehr häufig</u> Alopezie meist leicht ausgeprägt (G3-4: 4,1 % bei Monotherapie). <u>Selten</u> Generalisierte Hautreaktionen. <u>Nicht bekannt</u> Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Hauthyperpigmentierung (supravenöse, serpiginöse Hyperpigmentierung).
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<u>Häufig</u> Myalgien, Arthralgien, Kieferschmerzen.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Häufig</u> Anstieg der Kreatininkonzentration
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Sehr häufig</u> Asthenie, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen an unterschiedlichen Stellen, einschließlich Schmerzen in der Brust und Schmerzen am Ort des Tumors. Reaktionen an der Injektionsstelle können Rötung, brennende Schmerzen, Venenverfärbungen und lokale Phlebitis umfassen (G3-4: 3,7 % bei Vinorelbin als alleiniges Chemotherapeutikum). <u>Selten</u> Nekrosen an der Injektionsstelle (korrekte Positionierung der Nadel oder des intravenösen Katheters und Bolus-Injektion, gefolgt von großzügiger Spülung der Vene können diese Wirkungen begrenzen). <u>Nicht bekannt</u> Schüttelfrost (G1-2).
Untersuchungen	<u>Nicht bekannt</u> Gewichtsverlust.

Für die orale Formulierung von Vinorelbin wurden die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen berichtet: Geschmacksstörung, Sehbehinderung, Schlaflosigkeit, Dysphagie, Gewichtszunahme, Dysurie und andere urogenitale Symptome.

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

Fälle von versehentlicher akuter Überdosierung beim Menschen wurden berichtet: Solche Fälle können eine Knochenmarkhypoplasie verursachen und gehen manchmal mit Infektion, Fieber und paralytischem Ileus einher. Eine unterstützende Behandlung mit Bluttransfusionen, Wachstumsfaktoren

oder Breitspektrum-Antibiotika wird in der Regel nach Ermessen des Arztes eingeleitet. Es gibt kein bekanntes spezifisches Antidot.

Da kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit intravenös verabreichtem Vinorelbin verfügbar ist, sind bei einer Überdosierung symptomatische Maßnahmen erforderlich wie:

- Kontinuierliche Kontrolle der Vitalparameter und sorgfältige Überwachung des Patienten.
- Tägliche Kontrolle des Blutbildes zur Erkennung der Notwendigkeit von Bluttransfusionen und Gabe von Wachstumsfaktoren sowie zur Erkennung der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung und zur Verminderung des Infektionsrisikos.
- Maßnahmen zur Prävention oder Therapie eines paralytischen Ileus.
- Kontrolle des Kreislaufsystems und der Leberfunktion.
- eine Therapie mit Breitspektrumantibiotika kann bei infektionsbedingten Komplikationen erforderlich sein. Im Falle eines paralytischen Darmverschlusses kann eine Dekompression mit einer Sonde erforderlich werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Vinca-Alkaloide und Analoga, ATC-Code: L 01 CA 04

Vinorelbin ist ein antineoplastischer Wirkstoff aus der Stoffgruppe der Vinca-Alkaloide, bei dem jedoch im Gegensatz zu allen anderen Vinca-Alkaloiden der Catharanthin-Abschnitt von Vinorelbin strukturell modifiziert wurde. Auf molekularer Ebene beeinflusst es das dynamische Tubulin-Gleichgewicht im Mikrotubuli-System der Zelle.

Wirkmechanismus

Vinorelbin hemmt die Tubulinpolymerisation und bindet vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli; die axonalen Mikrotubuli werden nur bei hohen Konzentrationen beeinflusst. Die Induktion der Tubulinspiralisierung ist geringer als die unter Vincristin. Vinorelbin blockiert die Mitose im G2-M-Stadium und löst den Zelltod in der Interphase oder nach der Mitose aus.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vinorelbin bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht. Klinische Daten aus zwei einarmigen Phase-II-Studien mit intravenös verabreichtem Vinorelbin bei 33 und 46 pädiatrischen Patienten mit rezidivierenden soliden Tumoren, einschließlich Rhabdomyosarkom, anderen Weichteilsarkomen, Ewing-Sarkom, Liposarkomen, Synovialsarkom, Fibrosarkom, Krebs des zentralen Nervensystems, Osteosarkom, und Neuroblastom in Dosierungen von 30 bis 33,75 mg/m² an T1 und T8 alle 3 Wochen oder einmal wöchentlich für 6 Wochen alle 8 Wochen, zeigten keine relevante klinische Aktivität. Das Nebenwirkungsprofil glich dem bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Der Wirkstoff zeigt eine ausgedehnte Gewebeverteilung mit einem Verteilungsvolumen von 25,4 – 40,1 l/kg. Vinorelbin scheint in hohem Maße ins Lungengewebe einzudringen, dies zeigt sich im Verhältnis der Gewebe/Plasma-Konzentrationen, die über 300 liegen. Dies wurde in einer Studie durch operative Lungenbiopsien nachgewiesen. Es gibt eine moderate Bindung an Plasmaproteine (13,5 %), aber eine starke Bindung an Thrombozyten (78 %). Bis zu einer Dosis von 45 mg/m² zeigt intravenös verabreichtes Vinorelbin eine lineare Pharmakokinetik.

Biotransformation

Vinorelbin wird hauptsächlich über CYP3A4, ein Iso-Enzym des Cytochroms P450, verstoffwechselt. Es wurden alle Metaboliten identifiziert, keiner von ihnen ist aktiv, außer 4-O-Deacetylvinorelbin, der im Blut nachgewiesene Hauptmetabolit.

Elimination

Nach intravenöser Anwendung als Bolus oder Infusion sinken die Plasmakonzentrationen von Vinorelbin dreifach exponentiell. Die terminale Eliminationsphase zeigt eine lange Halbwertszeit von mehr als 40 Stunden. Die Gesamt-Clearance von Vinorelbin ist hoch (0,97 – 1,26 l/h/kg).

Die renale Elimination ist gering (< 20 % der Dosis). Es wurden kleine Konzentrationen von Deacetyl-Vinorelbin beim Menschen nachgewiesen, aber Vinorelbin wird grundsätzlich in unveränderter Form im Urin nachgewiesen. Die Ausscheidung über die Galle ist der wichtigste Eliminationsweg, sowohl für die Metaboliten als auch für das unveränderte Vinorelbin.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Verfügbarkeit von Vinorelbin wurde nicht untersucht, es besteht jedoch kein Grund für eine Dosisreduktion bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, da die renale Ausscheidung von Vinorelbin gering ist.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Lebermetastasen traten Änderungen der mittleren Clearance von Vinorelbin nur auf, wenn mehr als 75 % der Leber befallen waren. Bei 6 Krebspatienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (Bilirubin $\leq 2 \times$ ULN (oberer Normalwert) und Aminotransferasen $\leq 5 \times$ ULN), die mit bis zu 25 mg/m² behandelt wurden, und 8 Krebspatienten mit schweren Leberinsuffizienz (Bilirubin $> 2 \times$ ULN und/oder Transaminasen $> 5 \times$ ULN), die mit bis zu 20 mg/m² behandelt wurden, war die mittlere Gesamt-Clearance der von Patienten mit normaler Leberfunktion ähnlich. Diese Daten sind jedoch nicht repräsentativ für Patienten mit einer verringerten Wirkstoff-Eliminationskapazität der Leber, weshalb bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht bei der Anwendung empfohlen und eine sorgfältige Überwachung der hämatologischen Parameter erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ältere Patienten

In einer vom Entwickler durchgeführten Studie mit Vinorelbin bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre) mit NSCLC wurde nachgewiesen, dass die Pharmakokinetik von Vinorelbin nicht durch das Alter beeinflusst wird. Da ältere Patienten gebrechlich sind, ist jedoch Vorsicht geboten, wenn die Vinorelbin-Dosis erhöht wird (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Knochenmarksdepression ist die limitierende Toxizität bei Tieren. In tierexperimentellen Studien induzierte Vinorelbin Aneuploidie und Polyploidie.

Es kann davon ausgegangen werden, dass Vinorelbin auch beim Menschen genotoxische Wirkungen verursacht (Induktion von Aneuploidie und Polyploidie).

Die Ergebnisse von Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten waren negativ, es wurden jedoch nur geringe Dosierungen untersucht.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bereits unterhalb therapeutischer Dosen Auswirkungen festgestellt. Es zeigte sich eine Embryo- und Fetotoxizität wie intrauterine Wachstumsretardierung und verzögerte Ossifikation. Eine Teratogenität (Fusion der Wirbelkörper, fehlende Rippen) war in für das Muttertier toxischen Dosierungen zu beobachten. Zudem waren Spermatogenese und Sekretbildung von Prostata und Samenbläschen herabgesetzt, die Fertilität bei Ratten war jedoch nicht gemindert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

- Navirel 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit alkalischen Lösungen verdünnt werden (Präzipitations-Risiko).
- Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der ungeöffneten Verpackung: 3 Jahre.

Nach Öffnen und Verdünnen:

Das Arzneimittel ist sofort nach dem Öffnen und Verdünnen zu verwenden. Nur zur Einmalentnahme.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 2 – 8 °C und bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und Bedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders. Dabei sollten in der Regel 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschritten werden, es sei denn, Öffnen und Verdünnen fanden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Typ I Glas) mit Fluorpolymer-beschichtetem Brombutylkautschuk-Stopfen und Aluminium-Kappe.

Packungsgrößen: 1 ml oder 5 ml Konzentrat in Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen.
Auch erhältlich in Mehrfachverpackungen mit 10 Einzelpackungen zu je 1 Durchstechflasche.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung und Verabreichung von Vinorelbin darf nur von geschultem Personal durchgeführt werden. Es müssen geeignete Schutzbrillen, Einweg-Handschuhe, Gesichtsmaske und Einweg-Kleidung getragen werden. Verschüttete und ausgetretene Substanzen müssen aufgewischt werden. Jeglicher Kontakt mit den Augen muss unbedingt vermieden werden. Sollte die Lösung mit den Augen in Kontakt kommen, muss das betroffene Auge sofort mit reichlich Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung gespült werden.

Nach Beendigung der Arbeit müssen exponierte Flächen sorgfältig gereinigt und Hände und Gesicht gewaschen werden.

Es besteht keine Inkompatibilität von Navirel 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit neutralen Glasflaschen, PVC-Beuteln, Vinylacetat-Beuteln oder Infusionssets mit Schläuchen aus PVC.

Vinorelbin sollte als langsame Bolusinfusion (6 – 10 Minuten) nach Verdünnung mit 20 – 50 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung zur Injektion oder in 5 % (w/v) Glucoselösung zur Injektion verabreicht werden.

Die Dauer der peripheren Infusion von 6 bis 10 Minuten muss eingehalten werden, da bei einer längeren Dauer der peripheren Exposition das Risiko für eine Venenreizung steigt.

Nach Verabreichung muss die Vene gründlich mit mindestens 250 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung gespült werden.

Vinorelbin darf nur intravenös gegeben werden: Es muss unbedingt sichergestellt werden, dass die Kanüle exakt in der Vene liegt, bevor mit der Vinorelbin-Infusion begonnen wird. Wenn das Arzneimittel während einer intravenösen Anwendung in das umliegende Gewebe infiltriert, kann eine erhebliche lokale Reizung auftreten. In diesem Fall muss die Infusion sofort unterbrochen werden, die Vene mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung gespült werden und die verbleibende Dosis in eine andere Vene verabreicht werden. Zusätzlich unterstützen veröffentlichte Daten den Nutzen einer Behandlung mit Hyaluronidase und trockener Hitze bei einer auftretenden Paravasation. Im Frühstadium einer Nekrose oder eines Kompartmentsyndroms, bei anhaltenden oder zunehmenden Schmerzen oder bei Versagen der konservativen Behandlung wird die Konsultation eines plastischen Chirurgen empfohlen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland
Telefon: +49 (0)4103 8006-0
Fax: +49 (0)4103 8006-100

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

62819.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02 Februar 2006

10. STAND DER INFORMATION

05.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig