Navelbine® 20 mg-Kapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Kapsel enthält 20 mg Vinorelbin (als Vinorelbin-Ditartrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Kapsel enthält 5 mg Ethanol und bis zu 5,36 mg Sorbitol.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weichkapsel
Hellbraune ovale Weichkapseln mit dem Aufdruck N20

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Navelbine wird angewendet bei Erwachsenen.

- Als Monosubstanz und in der Kombinationstherapie des inoperablen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC = „non-small cell lung cancer“);
- zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Cisplatin bei vollständig entferntem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC = non-small cell lung cancer) (siehe Abschnitt 5.1);
- bei fortgeschrittenem Mammakarzinom.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierungsschema bei Monotherapie

Für die ersten 3 Verabreichungen

Für die ersten 3 Verabreichungen werden 1 x wöchentlich 60 mg/m^2 Körperoberfläche eingenommen.

Für alle weiteren Verabreichungen

Nach der 3. Woche wird die Dosis auf 1 x wöchentlich 80 mg/m^2 Körperoberfläche erhöht. Davon ausgenommen sind Patienten, bei denen während der ersten 3 Verabreichungen von 60 mg/m^2 Körperoberfläche pro Woche die Zahl der Neutrophilen entweder einmalig unter 500 /mm^3 gefallen ist oder mehr als einmal zwischen 500 und 1.000 /mm^3 lag:

Neutrophilenzahl während der ersten 3 Verabreichungen von 60 mg/ m^2 Körperoberfläche/ Woche	Neutrophile >1.000	Neutrophile ≥500 und <1.000 (1 Episode)	Neutrophile ≥500 und <1.000 (2 Episoden)	Neutrophile <500
Empfohlene Dosis beginnend mit der 4. Verabreichung (in mg/ m^2 Körperoberfläche/ Woche)	80	80	60	60

Sinkt während der Gabe von 80 mg/m^2 Körperoberfläche pro Woche die Neutrophilenzahl unter 500 /mm^3, muss die nächste Verabreichung bis zur Wiederherstellung verschoben und für die darauf folgenden 3 Gaben die Dosis von 80 auf 60 mg/m^2 Körperoberfläche pro Woche reduziert werden:

Neutrophilenzahl ab der 4. Gabe von 80 mg/m^2 Körperoberfläche/Woche	Neutrophile >1.000	Neutrophile ≥500 und <1.000 (1 Episode)	Neutrophile ≥500 und <1.000 (2 Episoden)	Neutrophile <500
Empfohlene Dosis für die nächste Gabe (in mg/m^2 Körperoberfläche/Woche)	80		60	

Es ist möglich, die Dosis wieder von 60 auf 80 mg/m^2 Körperoberfläche pro Woche zu erhöhen, wenn die Neutrophilenzahl (während drei aufeinander folgender Verabreichungen von 60 mg/m^2 Körperoberfläche) nicht unter 500 /mm^3 fällt oder nicht mehr als einmal zwischen 500 und 1.000 /mm^3 liegt – entsprechend den zuvor definierten Regeln für die ersten drei Verabreichungen.

Dosierungsschema bei kombinierter Therapie

Bei kombinierter Chemotherapie ist die Dosierung und die Applikationsfrequenz an das Behandlungsprotokoll anzupassen.

Bei kombinierter Anwendung mit Cisplatin zur adjuvanten Behandlung bei vollständig entferntem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom beträgt die Dosierung von Navelbine 60 mg/m^2 Körperoberfläche für den ersten Behandlungszyklus (4 Verabreichungen an den Tagen 1, 8, 15 und 22). Wenn keine hämatologischen Gründe (Neutropenien wie vorstehend definiert) dagegensprechen, wird die Dosis für die weiteren 3 Behandlungszyklen auf 80 mg/m^2 Körperoberfläche erhöht. Insgesamt sollten nicht mehr als 16 Verabreichungen erfolgen. Die Dosierung von Cisplatin beträgt 100 mg/m^2 Körperoberfläche über 1 Stunde an den Tagen 1, 29, 57 und 85 (= insgesamt 4 Anwendungen).

Abwechselnde orale und intravenöse Verabreichung

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass eine orale Dosis von 80 mg/m^2 Körperoberfläche einer intravenösen Verabreichung von 30 mg/m^2 Körperoberfläche entspricht. Eine orale Dosis von 60 mg/m^2 Körperoberfläche entspricht einer intravenösen Verabreichung von 25 mg/m^2 Körperoberfläche.

Auf dieser Grundlage sind zur Verbesserung der Patientenbefindlichkeit Kombinationsregimen mit abwech-

selnder i.v. - oder oraler Gabe möglich.
Kapseln verschiedener Stärken sind verfügbar, um durch entsprechende Kombination die richtige Dosierung zu ermöglichen.
Die folgende Tabelle gibt die erforderliche Dosierung für die entsprechende Körperoberfläche an:

	60 mg/m^2 Körperoberfläche	80 mg/m^2 Körperoberfläche
Körperoberfläche (m^2)	Gesamtdosis (mg)	Gesamtdosis (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

Auch für Patienten mit einer Körperoberfläche ≥2 m^2 darf eine Gesamtdosis von 120 mg pro Woche (bei einem Dosisschema von 60 mg/m^2 Körperoberfläche) bzw. 160 mg pro Woche (bei einem Dosisschema von 80 mg/m^2 Körperoberfläche) nicht überschritten werden.

Ältere Patienten >70 Jahre

Die klinische Erfahrung ergab keine relevanten Unterschiede bei älteren Patienten, dennoch kann eine größere Empfindlichkeit älterer Patienten nicht ausgeschlossen werden. Im Alter ändert sich die Pharmakokinetik von Vinorelbin nicht.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Navelbine kann bei Patienten mit geringradiger Leberfunktionsstörung (Bilirubin < 1,5 x Obergrenze des Normalbereiches und/oder Transaminase zwischen 1,5 und 2,5 x Obergrenze des Normalbereiches) in der Standarddosierung von 60 mg/m^2 Körperoberfläche pro Woche gegeben werden. Bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Bilirubin zwischen 1,5 und 3 x Obergrenze des Normalbereiches unabhängig vom Transaminase-Wert) ist Navelbine mit einer Dosierung von 50 mg/m^2 Körperoberfläche pro Woche zu geben.
Die Anwendung von Navelbine bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da nur unzureichende Daten für diese Patiengruppe zur Verfügung stehen, um die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit zu bestimmen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion besteht aufgrund der geringen renalen Exkretion keine Notwendigkeit, die Dosis von Navelbine zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Navelbine bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird daher nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Navelbine-Kapseln sind ausschließlich zur oralen Einnahme bestimmt. Navelbine - Kapseln sind mit ausreichend Wasser zu schlucken, ohne die Kapseln dabei zu zerbeißen oder zu lutschen (siehe Abschnitt 4.4). Es wird empfohlen, Navelbine - Kapseln mit etwas Nahrung einzunehmen.
Für weitere Anwendungshinweise siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Navelbine darf nicht eingenommen werden

- bei Überempfindlichkeit gegen Vinorelbin, andere Vinca-Alkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels;
- bei Erkrankungen, die in klinisch relevantem Ausmaß die Resorption verändern;
- bei vorausgegangenen Resektionen des Magens oder Dünndarms in klinisch relevantem Ausmaß;
- bei einer Neutrophilenzahl <1.500 /mm^3 oder einer schweren bestehenden oder kurz zurückliegenden (innerhalb der letzten 2 Wochen) Infektion;
- bei Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl <100.000/mm^3)
- in Kombination mit Gelbfieber-Impfstoff (siehe Abschnitt 4.5);
- bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6);
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6);
- von NSCLC-Patienten, die eine Langzeit-Sauerstofftherapie benötigen;

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Navelbine-Kapseln sollen nur unter genauer Anleitung eines in der Chemotherapie erfahrenen Arztes eingenommen werden, der über eine Ausstattung zur Überwachung zytotoxischer Arzneimittel verfügt.
Wenn der Patient die Kapsel versehentlich zerbeißt oder lutscht, ist der Mund mit Wasser oder vorzugsweise mit einer physiologischen Kochsalzlösung zu spülen.
Beschädigte Kapseln dürfen nicht geschluckt werden und sollten dem Apotheker oder Arzt zur ordnungsgemäßen Entsorgung zurückgegeben werden.
Der flüssige Inhalt der Kapseln ist ein Reizmittel. Geöffnete oder beschädigte Kapseln können daher durch Kontakt des Inhaltes mit der Haut, Schleimhaut oder den Augen Läsionen verursachen.
Bei jedem Kontakt mit dem Kapselinhalt ist die kontaminierte Stelle unverzüglich und sorgfältig mit Wasser oder vorzugsweise mit physiologischer Kochsalzlösung zu waschen.
Bei Erbrechen innerhalb weniger Stunden nach Einnahme darf in keinem Fall die Verabreichung der Dosis wiederholt werden. Unterstützende Behandlung (z.B. $5HT_3$-Antagonisten wie Ondansetron oder Granisetron) kann das Auftreten von Erbrechen reduzieren (siehe Abschnitt 4.5). Die Anwendung von Navelbine-Kapseln ist mit einer höheren Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen als bei i.v.-Gabe verbunden. Eine primäre Prophylaxe mit Antiemetika wird empfohlen.
Das hauptsächliche Risiko, das mit einer Navelbine-Therapie verbunden ist, liegt in der Hemmung des hämatopoetischen Systems. Während der Behandlung sind daher in engen Abständen Kontrollen des Blutbildes durchzuführen (Bestimmung des Hämoglobin-Gehaltes und der Zahl der Leukozyten, Neutrophilen und Thrombozyten, jeweils unmittelbar, d.h. am selben Tag, vor einer weiteren Verabreichung).
Die Dosierung ist entsprechend dem hämatologischen Status festzusetzen:
- Neutropenie stellt die häufigste dosislimitierende unerwünschte Wirkung dar. Dieser Effekt ist nicht kumulativ; die Neutrophilenzahl erreicht ihren Tiefststand zwischen 7 und 14 Tagen nach Verabreichung und ist innerhalb von 5 bis 7 Tagen reversibel. Wenn vor Behandlungsbeginn die Neutrophilenzahl unter 1.500 /mm^3 liegt und/oder die Thrombozytenzahl unter 100.000 /mm^3 liegt, ist der Beginn der Behandlung bis zur Wiederherstellung zu verschieben;
- Bei Dosissteigerung von 60 auf 80 mg/m^2 Körperoberfläche pro Woche ab der 4. Verabreichung – siehe dazu Abschnitt 4.2.;
- Während der Verabreichung von 80 mg/m^2 Körperoberfläche gilt: Wenn die Neutrophilenzahl unter 500 /mm^3 fällt oder mehr als einmal zwischen 500 und 1.000 /mm^3 liegt, ist die Therapie zu unterbrechen und bei Fortsetzung auf 60 mg/m^2 Körperoberfläche pro Woche zu reduzieren. Es ist möglich, die Dosis wieder von 60 auf 80 mg/m^2 Körperoberfläche zu steigern (siehe Abschnitt 4.2).

Während der ersten 3 Behandlungswochen ist die Dosierung von 1 x wöchentlich 60 mg/m^2 Körperoberfläche unbedingt einzuhalten. In präliminaren klinischen Studien, bei denen die Behandlung mit 80 mg/m^2 Körperoberfläche begonnen wurde, entwickelten einige Patienten – einschließlich derjenigen Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand – ausgeprägte Neutropenien. Daher darf eine Dosiserhöhung auf 1 x wöchentlich 80 mg/m^2 Körperoberfläche nur erfolgen, wenn die Anfangsdosierung gut vertragen wurde (siehe Abschnitt 4.2).
Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer Infektion ist unverzüglich eine Abklärung durchzuführen.
Navelbine 20 mg-Kapseln enthalten pro Kapsel bis zu 5,36 mg Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fruktose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Für diese Patienten steht Navelbine zur intravenösen Verabreichung zur Verfügung. Hinweis für Diabetiker: Navelbine 20 mg-Kapseln enthalten in einer Kapsel 10,54 mg Kohlenhydrate entsprechend 0,0009 Broteinheiten (BE).
Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen an Ethanol (Alkohol), weniger als 100 mg pro Kapsel.
Vorsichtsmaßnahmen
Besondere Sorgfalt bei der Verordnung ist bei Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung in der Vorgeschichte und bei schlechtem Allgemeinzustand angezeigt.
Navelbine - Kapseln sollten nicht gemeinsam mit einer Strahlentherapie verabreicht werden, wenn das Bestrahlungsgebiet die Leber einschließt.
Die orale Gabe von Navelbine wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen in folgenden Dosierungen untersucht:
- 60 mg/m^2 Körperoberfläche pro Woche bei Patienten mit geringgradiger Leberfunktionsstörung (Bilirubin < 1,5 x Obergrenze des Normalbereiches und/oder Transaminase zwischen 1,5 und 2,5 x Obergrenze des Normalbereiches);
- 50 mg/m^2 Körperoberfläche pro Woche bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Bilirubin zwischen 1,5 und 3 x Obergrenze des Normalbereiches unabhängig vom Transaminase-Wert).

Die Sicherheit und die Pharmakokinetik von Vinorelbin waren bei diesen Patienten in den untersuchten Dosierungen nicht verändert.
Die orale Anwendung von Navelbine wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht, daher wird die Anwendung von Navelbine - Kapseln bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Da der Anteil der renalen Exkretion gering ist, besteht keine pharmakokinetische Notwendigkeit, die Dosis von Navelbine bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Dieses Arzneimittel ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Verabreichung von Gelbfieber-Impfstoff; die gleichzei-

tige Verabreichung anderer abgeschwächter Lebendimpfstoffe wird nicht empfohlen.
Vorsicht ist erforderlich, wenn Navelbine gemeinsam mit starken Induktoren oder Inhibitoren von CYP 3A4 angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen, die für Vinorelbin spezifisch sind). Die Kombination mit Phenytoin (wie bei allen Zytostatika) und Itraconazol (wie bei allen Vinca-Alkaloiden) wird nicht empfohlen.
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und innerhalb der ersten 3 Monate nach Abschluss der Behandlung eine sichere Verhütungsmethode anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die alle Zytostatika betreffen

Wegen des erhöhten Thrombose-Risikos kann häufig eine antikoagulative Begleittherapie erforderlich sein. Die hohe intraindividuelle Variabilität der Koagulation im Krankheitsverlauf und mögliche Wechselwirkungen zwischen Antikoagulanzien und verwendeter Chemotherapie machen in diesem Fall eine erhöhte Frequenz des INR-Monitorings erforderlich.
Bei gleichzeitiger Verabreichung von Gelbfieber-Impfstoff besteht die Gefahr tödlich verlaufender generalisierter Impferkrankungen. Diese Kombination ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Bei gleichzeitiger Verabreichung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen besteht die Gefahr generalisierter Impferkrankungen, mit der Möglichkeit eines tödlichen Ausgangs. Ein besonderes Risiko besteht bei Patienten mit bereits bestehender krankheitsbedingter Immunsuppression. Diese Kombination wird nicht empfohlen. Es wird generell empfohlen, auf inaktivierte Impfstoffe zurück zu greifen (z.B. Polioimpfung).
Bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenytoin bestehen sowohl eine erhöhte Krampfneigung infolge reduzierter Phenytoin-Aufnahme als auch ein Risiko für verminderte Wirksamkeit des Zytostatikums infolge der durch Phenytoin verstärkten hepatischen Metabolisierung. Diese Kombination wird nicht empfohlen.
Ciclosporin und Tacrolimus können bei gleichzeitiger Verabreichung eine exzessive Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphproliferation auslösen.

Wechselwirkungen, die alle Vinca-Alkaloide betreffen

Itraconazol erhöht die Neurotoxizität von Vinca-Alkaloiden durch Herabsetzung des hepatischen Metabolismus. Diese Kombination wird nicht empfohlen.
Bei gleichzeitiger Behandlung mit Vinca-Alkaloiden und Mitomycin C besteht die Gefahr von Bronchospasmen und Dyspnoe, in seltenen Fällen wurde interstitielle Pneumonitis beobachtet.
Vorsicht ist erforderlich, wenn Navelbine mit starken Modulatoren des Membrantransporters Glykoprotein P angewendet wird, da Vinca-Alkaloide als Substrate für Glykoprotein P dienen und keine speziellen Studien durchgeführt wurden.

Wechselwirkungen, die für Vinorelbin spezifisch sind

Die Kombination von Navelbine mit anderen Arzneimitteln mit bekannter Knochenmarkstoxizität kann zur Verstärkung myelosuppressiver Reaktionen führen.
Da hauptsächlich CYP 3A4 in den Metabolismus von Vinorelbin involviert ist, kann die Kombination mit starken Inhibitoren dieses Isoenzyms (Ketoconazol, Itraconazol) die Blutspiegel von Vinorelbin erhöhen und die Kombination mit starken Induktoren dieses Isoenzyms (z.B. Rifampizin, Phenytoin) die Blutspiegel von Vinorelbin absenken.
Die gemeinsame Gabe von Navelbine und Cisplatin zeigt keine Auswirkungen auf pharmakokinetische Parameter. Trotzdem war die Inzidenz von Granulozytopenien bei der Gabe von Navelbine in Kombination mit Cisplatin höher als bei der Gabe von Navelbine als Monotherapeutikum.
Bei gemeinsamer Gabe von Navelbine und verschiedener anderer Chemotherapeutika (Paclitaxel, Docetaxel, Capecitabin und orales Cyclophosphamid) wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen festgestellt.
Die gleichzeitige Verabreichung mit Antiemetika (z.B. $5HT_3$-Antagonisten wie Ondansetron oder Granisetron) beeinflusst die Pharmakokinetik von Vinorelbin nicht (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^2, wenn sie mit täglich 1000 mg Lapatinib kombiniert wurde. Diese Art der Kombination ist mit Vorsicht zu verabreichen.
Die gleichzeitige Einnahme von Nahrungsmitteln verändert die Aufnahme von Vinorelbin nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Vinorelbin bei Schwangeren vor. In Reproduktionsstudien an Tieren erwies sich Vinorelbin als embryo- und fetoletal sowie als teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Auf Grundlage der Ergebnisse aus Tierstudien und der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels besteht das mögliche Risiko von embryonalen und fetalen Missbildungen.
Navelbine soll daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der individuell erwartete Nutzen überwiegt deutlich das mögliche Risiko. Falls eine Schwangerschaft während der Behandlung auftritt, soll die Patientin über das Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt und sorgfältig überwacht werden. Die Möglichkeit einer genetischen Beratung soll erwogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn sowie während der Therapie mit Navelbine darüber aufgeklärt werden, dass sie während der Behandlung und innerhalb der ersten 3 Monate nach Abschluss der Behandlung nicht schwanger werden dürfen und daher eine sichere Verhütungsmethode anwenden müssen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Navelbine in die Muttermilch übergeht. Der Übertritt von Vinorelbin in die Milch wurde an Tieren nicht untersucht. Aufgrund der potenziellen Gefährdung des Säuglings ist daher vor Beginn der Behandlung mit Navelbine abzustillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

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

Männer, die Navelbine erhalten, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie während der Behandlung und innerhalb der ersten 3 Monate nach Abschluss der Behandlung kein Kind zeugen dürfen. Männer sollten sich vor Behandlungsbeginn hinsichtlich einer Konservierung der Spermien beraten lassen, da die Behandlung mit Vinorelbin zu irreversibler Infertilität führen kann.

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. Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Vinorelbin lassen jedoch keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen erwarten. Vorsicht ist geboten, wenn Nebenwirkungen auftreten, welche ihrerseits die Aufmerksamkeit und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen (z.B. Übelkeit, Fieber oder Schmerzen).

4.8 Nebenwirkungen

Die insgesamt berichtete Häufigkeit unerwünschter Wirkungen wurde aus klinischen Studien an 316 Patienten bestimmt (132 Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom und 184 Patienten mit Mammakarzinom), die Navelbine - Kapseln in der empfohlenen Dosis erhielten (die ersten 3 Verabreichungen mit 1 x wöchentlich 60 mg/m^2 Körperoberfläche pro Woche, gefolgt von 1 x wöchentlich 80 mg/m^2 Körperoberfläche).

Unerwünschte Wirkungen, die häufiger als in Einzelfällen berichtet wurden, sind nachfolgend aufgeführt.

Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention

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)

Zusätzliche Nebenwirkungen aus der Erfahrung nach Markteinführung wurden nach der MedDRA Klassifizierung mit der Häufigkeit Nicht bekannt ergänzt.

Der Grad (G) der Toxizität wird entsprechend WHO Klassifikation beschrieben.

Nebenwirkungen von Navelbine-Kapseln, aufgeschlüsselt nach System-Organ-Klassen

Erfahrung vor der Markteinführung:

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Knochenmarksdepression mit Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie sowie gastrointestinale Störungen mit Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Stomatitis und Obstipation. Über Müdigkeit und Fieber wurde ebenfalls sehr häufig berichtet.

Erfahrung nach der Markteinführung

Navelbine – Kapseln wird als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika wie Cisplatin oder Capecitabin angewendet. Die am häufigsten betroffenen System-Organ-Klassen sind:

„Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“. Diese Information stimmt mit den Erfahrungen vor der Markteinführung überein.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig:	bakterielle, virale oder fungale Infektionen ohne Neutropenie an verschiedenen Stellen Grad 1 – 4: 12,7%; Grad 3 – 4: 4,4%
Häufig:	neutropenische Infektionen Grad 3 – 4: 3,5% Bakterielle, virale oder fungale Infektionen infolge Knochenmarksdepression und/oder Störung des Immunsystems (neutropenische Infektionen) sind normalerweise reversibel mit der geeigneten Behandlung
Nicht bekannt:	neutropenische Sepsis, schwere Septikämien, manchmal letal

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig:	Knochenmarksdepression, die hauptsächlich zu Neutropenie führt, Grad 1 – 4: 71,5%; Grad 3: 21,8%; Grad 4: 25,9%, ist reversibel und die Dosis limitierende Toxizität Leukopenie Grad 1 – 4: 70,6%; Grad 3: 24,7%; Grad 4: 6%, Anämie Grad 1 - 4: 67,4%, Grad 3 - 4: 3,8%, Thrombozytopenie: Grad 1 - 2: 10,8%,

Häufig: Neutropenie Grad 4 verbunden mit Fieber über 38° C einschließlich febriler Neutropenie: 2,8%

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: schwere Hyponatriämie

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit Grad 1 – 2: 2,8%

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: neurologische Störungen: Grad 1 - 2: 11,1%, üblicherweise auf die Aufhebung der tiefen Sehnenreflexe beschränkt und selten schwerweigend

Häufig: neuromotorische Störungen: Grad 1 - 4: 9,2%, Grad 3 - 4: 1,3%
Kopfschmerzen: Grad 1 - 4: 4,1%, Grad 3 - 4: 0,6%,
Schwindelgefühle: Grad 1 - 4: 4,6%, Grad 3 - 4: 0,6%,
Geschmacksstörungen: Grad 1 - 2: 3,8%;

Gelegentlich: Ataxie: Grad 3: 0,3%,

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen: Grad 1 - 2: 1,3%

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Herzversagen, Arrhythmien

Nicht bekannt: Myokardinfarkt bei Patienten mit Herzerkrankungen in der Vergangenheit oder mit kardialen Risikofaktoren

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie: Grad 1 - 4: 2,2%, Grad 3 - 4: 0,6%
Hypertonie: Grad 1 - 4: 2,5%, Grad 3 - 4: 0,3%

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe: Grad 1 - 4: 2,8%, Grad 3 - 4: 0,3%

Husten: Grad 1 - 2: 2,8%

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Nausea: Grad 1 - 4: 74,7% , Grad 3 - 4: 7,3%
Vomitus: Grad 1 - 4: 54,7%, Grad 3 - 4: 6,3%; unterstützende antiemetische Therapie kann das Auftreten der unerwünschten Wirkungen verringern;
Diarrhoe: Grad 1 - 4: 49,7% , Grad 3 - 4: 5,7%,
Anorexie: Grad 1 – 4: 38,6%; Grad 3 – 4: 4,1%
Stomatitis: Grad 1 - 4: 10,4%, Grad 3 - 4: 0,9%;
Bauchschmerzen: Grad 1 - 4: 14,2%
Obstipation: Grad1 - 4: 19% , Grad 3 - 4: 0,9%; die Verordnung von Laxanzien kann bei Patienten mit Obstipation in der Anamnese und/oder einer begleitenden Behandlung mit Morphin oder anderen morphinartig wirkenden Arzneimitteln angezeigt sein.
andere gastrointestinale Störungen: Grad 1 - 4: 11,7%

Häufig: Ösophagitis: Grad 1 - 3: 3,8% , Grad 3: 0,3%,
Dysphagie: Grad 1 - 2: 2,3%

Gelegentlich: paralytischer Ileus Grad 3 - 4: 0,9% (in Ausnahmefällen tödlich); die Therapie kann bei nor malisierter Darmperistaltik fortgesetzt werden

Nicht bekannt: gastrointestinale Blutungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Leberfunktionsstörungen: Grad 1 - 2: 1,3%

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Alopezie: üblicherweise leicht, Grad 1 – 2: 29,4%;

Häufig: Hautreaktionen Grad 1 – 2: 5,7%;

Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig Arthralgie (einschließlich Kieferschmerzen),
Myalgie: Grad 1 - 4: 7% , Grad 3 - 4: 0,3%

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Dysurie: Grad 1 - 2: 1,6%
andere urogenitale Störungen: Grad 1 - 2: 1,9%

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: allgemeines Krankheitsgefühl: Grad 1 - 4: 36,7%, Grad 3 - 4: 8,5%
Fieber: Grad 1 - 4: 13,0%, Grad 3 - 4: 12,1%

Häufig: Schmerzen (einschließlich Schmerzen im Bereich des Tumors): Grad 1 - 4: 38%, Grad 3 - 4: 0,6%,
Frösteln: Grad 1 - 2: 3,8%

Untersuchungen

Sehr häufig: Gewichtsverlust: Grad 1 - 4: 25%, Grad 3 - 4: 0,3%

Häufig: Gewichtszunahme: Grad 1 - 2: 1,3%

Nebenwirkungen, die für Vinorelbin bei intravenöser Anwendung bekannt sind
Zusätzlich zu den vorstehend genannten Nebenwirkungen von Navelbine-Kapseln sind für Vinorelbin bei intravenöser Anwendung weitere Nebenwirkungen bekannt; diese wurden aber nach der Einnahme von Navelbine-Kapseln bislang noch nicht beobachtet.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Gelegentlich: Septikämie (sehr selten mit tödlichem Ausgang)

Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt: systemische allergische Reaktionen wie Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock oder anaphylaktoide Reaktionen

Endokrine Erkrankungen
Nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)

Herzerkrankungen
Selten: Ischämische Herzerkrankungen (Angina pectoris, Myokardinfarkt)

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Hautrötung und peripheres Kälteempfinden
Selten: Schwere Hypotonie, Kollaps

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Bronchospasmus (wie bei anderen Vinca-Alkaloiden)
Selten: interstitielle Pneumopathie (laut Berichten manchmal tödlich)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Selten: Pankreatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten: generalisierte Hautveränderungen

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
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Website: http://www.basg.gv.at
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Überdosierungen mit Navelbine Kapseln können zu einer Knochenmarkshypoplasie, manchmal in Verbindung mit Infektionen, Fieber, paralytischem Ileus und Leberfunktionsstörungen, führen.

Therapie
Allgemein unterstützende Maßnahmen zusammen mit Bluttransfusion, Wachstumsfaktoren und einer Therapie mit Breitbandantibiotika sollten – sofern vom Arzt als nötig erachtet – zur Anwendung gelangen. Eine enge Überwachung der Leberfunktion ist empfohlen.

Antidot
Es ist kein Antidot bei einer Überdosierung mit Navelbine bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vinca-Alkaloide und Analoga
ATC-Code: L01CA04
Navelbine ist ein zytostatisches, antineoplastisches Arzneimittel aus der Klasse der Vinca-Alkaloide. Im Unterschied zu allen anderen Vinca-Alkaloiden wurde die Catharantin-Einheit von Vinorelbin strukturell modifiziert. Auf der molekularen Ebene wirkt es auf das dynamische Tubulin-Gleichgewicht im mikrotubulären Apparat der Zelle. Es hemmt die Polymerisation von Tubulin und bindet vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli, während es auf die axonalen Mikrotubuli nur in hohen Konzentrationen wirkt. Die Induktion der Spiralisation von Tubulin ist geringer als die durch Vincristin ausgelöste. Navelbine blockiert die Mitose in der G2-M-Phase und verursacht den Zelltod in der Interphase oder in der folgenden Mitose.
Sicherheit und Wirksamkeit von Navelbine bei pädiatrischen Patienten sind nicht nachgewiesen worden. Klinische Daten aus zwei einarmigen Phase II-Studien an 33 und 46 pädiatrischen Patienten mit wiederkehrenden soliden Tumoren (einschließlich Rhabdomyosarkom, andere Weichteilgewebesarkomen, Ewing-Sarkom, Liposarkom, Synovialsarkom, Fibrosarkom, ZNS-Tumoren, Osteosarkom und Neuroblastom), die Vinorelbin intravenös bei Dosierungen von 30 bis 33,75 mg/m^2 am Tag 1 und Tag 8 alle 3 Wochen oder einmal wöchentlich für 6 Wochen alle 8 Wochen erhielten, ergaben keine bedeutsame klinische Aktivität. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem bei erwachsenen Patienten berichteten (siehe Abschnitt 4.2).

Derzeit vorliegende klinische Untersuchungen mit Navelbine (vornehmlich bei i.v.-Gabe) zeigen für das inoperable nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom durchschnittliche Ansprechraten von 17 - 23% in der Monotherapie. In einer offenen, mehrarmigen Studie an über 600 Patienten (86% Stadium IIIb und IV) ergab die Kombination mit Cisplatin eine Response-Rate von 28%.
In Phase-2-Studien wurden bei der First-Line-Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms in der Monotherapie Ansprechraten von 39 - 51% erzielt. In Second-Line-Regimen sprachen 15 - 34% der Patientinnen auf die Monotherapie an. Kombinationstherapien erzielten Response-Raten von 52 - 83%.
In einer randomisierten Phase-III-Studie erhielten 482 NSCLC-Patienten nach Resektion entweder eine Kombination von Vinorelbin und Cisplatin oder keine zytostatische Chemotherapie. Für die Vinorelbin-Cisplatin-Kombination wurden statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des 5-Jahresüberlebens (69% vs. 54%) und des medianen Überlebens (94 Monate vs. 73 Monate) beobachtet.
Nach den Ergebnissen einer explorativen Subgruppen-Analyse hatten Patienten mit einem NSCLC im Stadium IB keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von der adjuvanten Chemotherapie ($p = 0.79$), im Stadium II war der Vorteil dagegen statistisch signifikant (mittlere Überlebenszeit 80 Monate in der Chemotherapie-Gruppe vs 41 Monate in der Beobachtungsgruppe).
In einer offenen, vergleichenden, randomisierten Phase-III-Studie erhielten 840 Patienten nach NSCLC-Resektion (Stadium I (nurT2N0), II, IIIA und ECOG/WHO Leistungsstatus ≤2) entweder eine Kombination von Vinorelbin i.v. (30 mg/ m^2 am Tag 1, 8, 15 und 22 alle 4 Wochen für insgesamt 16 Anwendungen in 20 Wochen) und Cisplatin (100 mg/m^2 über 1 Stunde an den Tagen 1, 29, 57 und 85) oder keine zytostatische Chemotherapie. Primärer Endpunkt war die Überlebenszeit. Für die Vinorelbin-Cisplatin-Kombination wurden statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des 5-Jahresüberlebens (51,3% vs. 42,7%) und des medianen Überlebens (65,7 Monate vs. 43,7 Monate) beobachtet.
Einer explorativen Subgruppenanalyse zu Folge war eine deutliche Verbesserung des 5-Jahresüberlebens allerdings nur bei Patienten im Stadium II und IIIA zu verzeichnen (Stadium II 51,7% vs. 39,1% und Stadium IIIA 42,1% vs. 25,7% in der Chemotherapie-Gruppe vs der Beobachtungsgruppe). Patienten im Stadium IB hatten dagegen keinen Benefit von der adjuvanten Therapie mit Cisplatin/Vinorelbin (5-Jahresüberleben: 61,9% vs. 63,5%).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die durchschnittlichen pharmakokinetischen Parameter wurden im Blut ermittelt.

Absorption

Nach oraler Verabreichung wird Navelbine rasch resorbiert und erreicht innerhalb von 1,5 bis 3 Stunden eine maximale Blutkonzentration (C_{max}) von ungefähr 130 ng/ml bei einer Dosierung von 80 mg/m^2 Körperoberfläche. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 40% und wird durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.
Die orale Verabreichung von 60 bzw. 80 mg/m^2 Körperoberfläche führt zu vergleichbaren Blutspiegeln wie die intravenöse Verabreichung von 25 bzw. 30 mg/m^2 Körperoberfläche.
Das Ausmaß der interindividuellen Unterschiede hinsichtlich der Wirkstoffkonzentrationen ist nach intravenöser und oraler Verabreichung vergleichbar. Die Blutkonzentration verhält sich bis zu einer Dosis von 100 mg/m^2 Körperoberfläche dosisproportional.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Steady-State ist groß, durchschnittlich 21,2 l/kg (7,5 - 39,7 l/kg), was auf eine ausgeprägte Verteilung im Gewebe hinweist. Die Bindung an Plasmaproteine ist schwach (13,5%). Vinorelbin bindet jedoch stark an Blutzellen, insbesondere an Blutplättchen (78%).
Vinorelbin wird in signifikantem Ausmaß in die Lungen aufgenommen, wie bei chirurgischen Lungenbiopsien festgestellt wurde. Dabei betrug das Verhältnis der Gewebe/Plasma-Konzentrationen bis zu 300. Vinorelbin wurde nicht im Zentralnervensystem gefunden.

Metabolismus

Die Metaboliten von Vinorelbin werden überwiegend durch CYP 3A4, eine Isoform von Cytochrom P450, gebildet. Einzige Ausnahme ist 4-O-Deacetylvinorelbin, für das eine Bildung über Carboxylesterasen wahrscheinlich ist. 4-O-Deacetylvinorelbin ist der einzige aktive Metabolit und der Hauptmetabolit im Blut. Weder Sulfonierung noch Glucuronidierung wurden beobachtet.

Elimination

Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt durchschnittlich 40 Stunden. Die Plasma-Clearance ist hoch und liegt in der Größenordnung des hepatischen Blutflusses bei durchschnittlich 0,72 l/h/kg (0,32-1,26 l/h/kg).
Die renale Elimination ist gering (<5% der Dosis) und besteht hauptsächlich aus unverändertem Vinorelbin. Die Ausscheidung sowohl der Metaboliten als auch des unveränderten Wirkstoffes erfolgt vorwiegend über die Galle.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Die Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Vinorelbin wurden nicht untersucht. Aufgrund der geringen renalen Elimination von Vinorelbin ist eine Dosisreduktion bei bestehender Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich.
Die Pharmakokinetik von Vinorelbin war nach oraler Gabe von 60 mg/m^2 Körperoberfläche pro Woche bei

Patienten mit geringgradiger Leberfunktionsstörung (Bilirubin < 1,5 x Obergrenze des Normalbereiches und/oder Transaminase zwischen 1,5.und 2,5 x Obergrenze des Normalbereiches) sowie 50 mg/m2 Körperoberfläche pro Woche bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Bilirubin zwischen 1,5 und 3 x Obergrenze des Normalbereiches unabhängig vom Transaminase- Wert) nicht verändert.
Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine diesbezüglichen Daten vor, daher wird die Anwendung von Navelbine - Kapseln bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ältere Patienten >70 Jahre

Studien mit oral verabreichtem Vinorelbin an älteren Patienten (älter als 70 Jahre) mit NSCLC zeigten, dass die Pharmakokinetik von Vinorelbin nicht vom Alter beeinflusst wird und daher keine Dosisanpassung erforderlich ist. Dennoch kann eine größere Empfindlichkeit älterer Patienten nicht ausgeschlossen werden. Daher ist bei der Dosissteigerung besondere Vorsicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Relation Pharmakokinetik/Pharmakodynamik

Eine starke Abhängigkeit zwischen der Vinorelbin-Konzentration im Blut und der Abnahme von Leukozyten oder Neutrophilen wurde gezeigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Vinorelbin induzierte im Ames-Test Chromosomenschäden, war jedoch nicht mutagen. Es ist anzunehmen, dass Vinorelbin beim Menschen mutagene Reaktionen (Induktion einer Aneuploidie und Polyploidie) auslösen kann.
In reproduktionstoxikologischen Studien an Tieren war Vinorelbin embryo-föto-letal und teratogen.
Bei Hunden, die Vinorelbin in der maximal tolerierten Dosis erhielten, wurden keine hämodynamischen Nebenwirkungen beobachtet; nur einige geringfügige, unbedeutende Störungen der Repolarisation wurden – wie auch bei anderen Untersuchungen mit Vinca-Alkaloiden – beobachtet. Bei Primaten, die über 39 Wochen wiederholt Vinorelbin erhielten, wurden keine Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
wasserfreies Ethanol
gereinigtes Wasser
Glycerol
Macrogol 400

Kapselhülle:
Gelatine
Glycerol 85%
Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (D-Sorbitol, 1,4-Sorbitan und Mannitol)
Titandioxid (E171)
gelbes Eisenoxid (E172)

Essbare Druckfarbe:
Karminsäure (E120)
Hypromellose
Propylenglykol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Beschädigung zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung
Packung zu 1 Stück
Bündelpackungen zu 2 x 1, 3 x 1 und 4 x 1 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nachfolgend sind die Hinweise für den Patienten angeführt, wie die Verpackung zu öffnen ist:

1. Schneiden Sie die Blisterpackung entlang der schwarz gepunkteten Markierung auf.
2. Ziehen Sie die weiche Plastikfolie ab.
3. Drücken Sie die Kapsel durch die Aluminiumfolie.

Beachten Sie, dass Zytostatika und kontaminierte Gegenstände als überwachungsbedürftige Sonderabfälle aus dem medizinischen Bereich einer gesonderten Entsorgung bedürfen (ÖNORM S 2101 sowie S 2104).

7. Inhaber der Zulassung

Pierre Fabre Médicament

45 Place Abel Gance
92100 Boulogne
Frankreich

8. Zulassungsnummer

1–24690

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

17. September 2002 / 19. Februar 2009.

10. Stand der Information

Dezember 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.