

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Navelbine® 10 mg - Infusionskonzentrat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche (= 1 ml) enthält 10 mg Vinorelbin (als Vinorelbin-Ditartrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Navelbine ist eine klare, farblose bis leicht gelbe Lösung, pH-Wert 3,3-3,8.

Die Osmolarität der unverdünnten Lösung beträgt 50 mosmol/l. Die Osmolarität der gebrauchsfertig verdünnten Lösung wird im Wesentlichen durch die Osmolarität der Trägerlösung bestimmt.

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 und Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung (nach Verdünnung).

Vinorelbin darf nur unter Aufsicht von Ärzten, die auf dem Gebiet der Chemotherapie erfahren sind, verabreicht werden.

Navelbine ist nach Zubereitung der Lösung streng intravenös über ein Infusionssystem zu verabreichen. Die intrathekale Verabreichung kann tödlich verlaufen. Weitere Hinweise für die Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Navelbine wird mit physiologischer (0,9%iger) Kochsalzlösung für Infusionszwecke oder 5%iger Glukoselösung für Infusionszwecke (20-50 ml) verdünnt und als Kurzinfusion (5-10 Minuten) verabreicht. Anschließend muss die benützte Vene sorgfältig mit mindestens 250 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült werden.

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom und Mammakarzinom

- Bei Monotherapie beträgt die übliche Dosierung 1 x wöchentlich 25-30 mg/m².
- Bei kombinierter Chemotherapie ist die Dosierung von 25-30 mg/m² üblicherweise beizubehalten, während die Applikationsfrequenz (z. B. Tag 1 und 5 alle 3 Wochen, d. h. Gabe von Navelbine am Tag 1 und 5 der ersten Woche, gefolgt von zwei Behandlungswochen ohne Gabe von Navelbine, oder Tag 1 und 8 alle 3 Wochen) in Übereinstimmung mit dem Behandlungsprotokoll verringert wird.
- Bei kombinierter Anwendung mit Cisplatin zur adjuvanten Behandlung bei vollständig entferntem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom beträgt die Dosierung von Navelbine

30 mg/m² am Tag 1, 8, 15 und 22 alle 4 Wochen für insgesamt 16 Anwendungen in 20 Wochen. Die Dosierung von Cisplatin beträgt 100 mg/m² über 1 Stunde an den Tagen 1, 29, 57 und 85 (= insgesamt 4 Anwendungen).

Die maximal tolerierte Dosis pro Verabreichung beträgt 35,4 mg/m² Körperoberfläche; die maximal tolerierte Gesamtdosis pro Verabreichung beträgt 60 mg.

Spezielle Patientengruppen

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 (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Pharmakokinetik von Navelbine nicht verändert. Nichtsdestotrotz wird als Vorsichtsmaßnahme bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion eine verringerte Dosis von 20 mg/m² sowie eine strenge Überwachung der hämatologischen Parameter empfohlen (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 Abschnitte 4.4, 5.2).

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.

4.3 Gegenanzeigen

Navelbine darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen Vinorelbin oder andere Vinca-Alkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bei einer Neutrophilenzahl < 1.500/mm³ oder einer schweren bestehenden oder kurz zurückliegenden (innerhalb der letzten 2 Wochen) Infektion;
- bei Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100.000/mm³);
- 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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Vinorelbin darf nur unter Aufsicht von Ärzten, die auf dem Gebiet der Chemotherapie erfahren sind, verabreicht werden.

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 die Neutrophilenzahl unter $1.500/\text{mm}^3$ und/oder die Thrombozytenzahl unter $100.000/\text{mm}^3$ liegt, ist die Therapie zu unterbrechen, bis Besserung eintritt. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer Infektion ist unverzüglich eine Abklärung durchzuführen.

Vorsichtsmaßnahmen

Besondere Sorgfalt bei der Verordnung ist bei Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung in der Vorgeschichte angezeigt.

Die Pharmakokinetik von Navelbine ist bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht verändert (Dosisanpassungen siehe Abschnitt 4.2). Navelbine sollte nicht gemeinsam mit einer Strahlentherapie verabreicht werden, wenn das Bestrahlungsgebiet die Leber einschließt.

Da der Anteil der renalen Exkretion gering ist, besteht keine pharmakokinetische Notwendigkeit, die Dosis von Navelbine bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Dieses Arzneimittel ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Verabreichung von Gelbfieber-Impfstoff; die gleichzeitige 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.

Jede akzidentelle Kontamination des Auges mit der Substanz ist unbedingt zu vermeiden, da die Gefahr schwerer Reizungen oder sogar von Kornea-Ulzerationen besteht, wenn die Lösung unter starkem Druck (Spritzer) ins Auge geraten sollte. Bei jedem Kontakt mit der Lösung sind die Augen unverzüglich mit physiologischer Kochsalzlösung zu waschen.

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

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und innerhalb der ersten 3 Monate nach Abschluss der Behandlung eine sichere Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

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 Antikoagulanzen 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. Generell wird empfohlen, auf inaktivierte Impfstoffe zurück zu greifen (z. B. Polioimpfung).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenytoin bestehen sowohl eine erhöhte Krampffneigung 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 Isoenzym (Ketoconazol, Itraconazol) die Blutspiegel von Vinorelbin erhöhen und die Kombination mit starken Induktoren dieses Isoenzym (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 Monotherapie.

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

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 fetotoxisch 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 abzustellen (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 am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Knochenmarksdepression mit Neutropenie, Anämie, neurologische Störungen, gastrointestinale Störungen mit Nausea, Erbrechen, Stomatitis und Obstipation, vorübergehende Erhöhungen der Leberfunktionswerte, Alopezie und lokale Phlebitis.

Nebenwirkungen, die häufiger auftreten als Einzelfälle, sind nachfolgend nach System-Organ-Klasse und Häufigkeit geordnet aufgelistet.

Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

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

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: bakterielle, virale oder fungale Infektionen an verschiedenen Stellen (Respirationstrakt, Harnwege, GI-Trakt) mit mildem bis mittelschwerem Verlauf und normalerweise reversibel mit der geeigneten Behandlung

Gelegentlich: schwere Sepsis, manchmal mit Versagen weiterer innerer Organe, Septikämie

Sehr selten: Septikämie mit Komplikationen mit bisweilen tödlichem Ausgang

Nicht bekannt: Neutropenische Sepsis

Neutropenische Infektion Grad 3-4

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Sehr häufig: Knochenmarksdepression, die hauptsächlich zu Neutropenie führt (Grad 3: 24,3 %; Grad 4: 27,8 %), dieser Effekt ist nicht kumulativ und innerhalb von 5 bis 7 Tagen reversibel
Anämie: Grad 3-4: 7,4 %
- Gelegentlich: Thrombozytopenie: Grad 3-4: 2,5 %, jedoch selten schwerwiegend
- Nicht bekannt: Febrile Neutropenie, Panzytopenie, Leukopenie Grad 1-4

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)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Selten: schwere Hyponatriämie
- Nicht bekannt: Anorexie

Erkrankungen des Nervensystems

- Sehr häufig: neurologische Störungen Grad 3-4: 2,7 %, einschließlich Aufhebung der tiefen Sehnenreflexe,
Schwäche der unteren Gliedmaßen nach längerer Behandlungszeit
- Gelegentlich: Schwere Parästhesien mit sensorischen und motorischen Störungen Grad 3-4: <3 %
- Nicht bekannt: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ataxie

Diese unerwünschten Wirkungen sind üblicherweise reversibel.

Herzerkrankungen

- Selten: ischämische Herzerkrankungen (Angina pectoris, Myokardinfarkt, manchmal tödlich)
- Sehr selten: Tachykardie, Palpitationen und Arrhythmien
- Nicht bekannt: Herzversagen

Gefäßkrankungen

- Gelegentlich: arterielle Hypotonie, arterielle Hypertonie, Hautrötungen, peripheres Kälteempfinden
- Selten: Schwere Hypotonie, Kollaps

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Gelegentlich: Dyspnoe, Bronchospasmus (wie bei anderen Vinca-Alkaloiden)
- Selten: interstitielle Pneumopathie, laut Berichten manchmal tödlich.
- Nicht bekannt: Husten Grad 1-2

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Sehr häufig: Stomatitis: Grad 1-4: 15 % bei Navelbine als Monotherapie; Nausea und Vomitus: Grad 1-2: 30,4 % und Grad 3-4: 2,2 %; unterstützende antiemetische Therapie kann das Auftreten der unerwünschten Wirkungen verringern;
Obstipation: Grad 3-4: 2,7 % (selten Progression bis zum paralytischen Ileus) bei Navelbine als Monotherapie und Grad 3-4: 4,1 % in der Kombination von Navelbine mit anderen Chemotherapeutika
- Häufig: Diarrhoe: üblicherweise leicht bis mittelgradig
- Selten: paralytischer Ileus: die Therapie kann bei normalisierter Darmperistaltik fortgesetzt werden,
Pankreatitis
- Nicht bekannt: Gastrointestinale Blutungen, schwere Diarrhoe, Bauchschmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: vorübergehende Erhöhungen der Leberfunktionswerte: Grad 1-2 ohne klinische Symptome (SGOT in 27,6 % und SGPT in 29,3 %)
Nicht bekannt: Leberfunktionsstörungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Alopezie: üblicherweise leicht, Grad 3-4: 4,1 % bei Navelbine als Monotherapie
Selten: generalisierte Hautveränderungen
Nicht bekannt: Palmoplantares Erythrodyästhesie-Syndrom

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Arthralgie (einschließlich Kieferschmerzen), Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle: dazu können Erythem, brennende Schmerzen, Verfärbung der Venen und lokale Phlebitis (Grad 3-4: 3,7 % bei Navelbine als Monotherapie) gehören
Häufig: Asthenie, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen an verschiedenen Stellen, einschließlich Brustschmerzen und Schmerzen im Bereich des Tumors
Selten: lokale Nekrosen (können durch die korrekte intravenöse Lage der Nadel oder des Venenkatheters und eine Bolus-Injektion, gefolgt von einer ausgiebigen Spülung der Vene, begrenzt werden)
Nicht bekannt: Schüttelfrost Grad 1-2

Untersuchungen

Nicht bekannt: Gewichtsabnahme,

Für die orale Formulierung von Navelbine wurden die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen berichtet: neuromotorische Störungen, Geschmacksstörung, Sehbehinderung, Schlaflosigkeit, Dysphagie, Ösophagitis, Gewichtszunahme, Dysurie, 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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Website: <http://www.basg.gv.at> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Therapie

Allgemein unterstützende Maßnahmen zusammen mit Bluttransfusion, Wachstumsfaktoren und einer Therapie mit Breitbandantibiotika sollten – sofern vom Arzt als nötig erachtet – zur Anwendung gelangen.

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 Spiralisierung 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/m² 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 (nur T2N0), II, IIIA und ECOG/WHO Leistungsstatus ≤ 2) entweder eine Kombination von Vinorelbin i.v. (30 mg/m² am Tag 1, 8, 15 und 22 alle 4 Wochen für insgesamt 16 Anwendungen in 20 Wochen) und Cisplatin (100 mg/m² 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.

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.

Die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Vinorelbin erwies sich bis zu einer Dosierung von 45 mg/m² als linear.

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 (< 20 % der Dosis) und besteht hauptsächlich aus unverändertem Vinorelbin. Die Ausscheidung sowohl der Metaboliten als auch des unveränderten Vinorelbins erfolgt überwiegend 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.

In einer Studie wurde über die Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Vinorelbin berichtet. Diese Studie wurde an Patientinnen mit Lebermetastasen aufgrund von Mammakarzinom durchgeführt. Eine Änderung der durchschnittlichen Clearance von Vinorelbin wurde nur bei Befall von mehr als 75 % des Lebervolumens durch den Tumor beobachtet.

Eine Phase-I-Studie zur Dosisanpassung wurde an Krebspatienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt: 6 Patienten mit mittelgradiger Einschränkung der Leberfunktion (Bilirubin ≤ 2 x Obergrenze des Normalbereiches und Transaminase ≤ 5 x Obergrenze des Normalbereiches) wurden mit bis zu 25 mg/m² behandelt und weitere 8 Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Bilirubin > 2 x Obergrenze des Normalbereiches und/oder Transaminase > 5 x Obergrenze des Normalbereiches) wurden mit bis zu 20 mg/m² behandelt. Die mittlere Gesamt-Clearance bei diesen Patientengruppen war vergleichbar mit der von Patienten ohne Einschränkung der Leberfunktion.

Mithin ist die Pharmakokinetik von Vinorelbin bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht verändert. Nichtsdestoweniger wird als Vorsichtsmaßnahme eine verringerte Dosis von 20 mg/m² Navelbine und die strenge Überwachung der hämatologischen Parameter empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

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 (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

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Navelbine darf nicht mit alkalischer Lösung verdünnt werden (Gefahr der Ausfällung).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nur zur einmaligen Entnahme.

Nach der Verdünnung von Navelbine in physiologischer (0,9 %iger) Kochsalzlösung oder in 5%iger Glukoselösung wurde die chemisch- physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung in Neutralglasflaschen, PVC-, Polyethylen- oder Vinylacetatbeuteln (siehe Abschnitt 6.6) für folgende Zeiträume und Bedingungen nachgewiesen: 1 Tag bei Raumtemperatur (20°C ± 5°C) und Lichteinwirkung oder 40 Tage bei Raumtemperatur (20°C ± 5°C) bzw. im Kühlschrank (2°C bis 8°C), jeweils vor Licht geschützt.

Aus mikrobiologischen Gründen sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort angewendet werden.

Wird die zubereitete Infusionslösung nicht sofort angewendet, liegt die Verantwortung für Lagerzeit und -bedingungen beim Anwender. Die Lagerzeit sollte 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht übersteigen, es sei denn, die Herstellung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

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.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche zu 1 ml aus Weißglas (Typ I) mit Butylgummi- oder Chlorbutylgummistopfen. Der Stopfen ist mit einer Aluminium-Kappe mit Polypropylensiegel versehen.

Packung zu 10 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung und Anwendung von Navelbine darf nur von ausgebildeten Fachkräften durchgeführt werden.

Angemessener Augenschutz, Einweghandschuhe, Gesichtsmaske und Einwegschrürze müssen getragen werden. Allenfalls verschüttete oder ausgelaufene Lösung muss aufgewischt werden.

Jeglicher Kontakt mit dem Auge ist unbedingt zu vermeiden. Bei jedem erfolgten Kontakt ist das Auge unverzüglich und ausgiebig mit physiologischer Kochsalzlösung zu waschen.

Nach Zubereitung der Lösung sind alle in Berührung gekommenen Oberflächen gründlich zu reinigen; Hände und Gesicht sind zu waschen.

Es besteht keine Inkompatibilität von Navelbine mit neutralen Glasflaschen, PVC-, Polyethylen- oder Vinylacetat-Beuteln oder Infusionsbesteck mit PVC-Schläuchen.

Navelbine wird mit physiologischer (0,9%iger) Kochsalzlösung für Infusionszwecke oder 5%iger Glukoselösung für Infusionszwecke (20-50 ml) verdünnt und als Kurzinfusion (5-10 Minuten) verabreicht. Anschließend muss die benützte Vene sorgfältig mit mindestens 250 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült werden.

Navelbine muss streng intravenös verabreicht werden. Daher ist vor Beginn der Infusion die richtige Lage des Venenkatheters oder der Kanüle in der Vene zu kontrollieren. Infiltrationen der Infusionsflüssigkeit in das umgebende Gewebe während der Applikation können beträchtliche lokale Reizungen hervorrufen. In diesem Fall ist die Applikation abubrechen, die Vene mit physiologischer Kochsalzlösung zu spülen und die restliche Dosis in eine andere Vene zu applizieren.

Im Fall des Austritts von Infusionslösung in das umgebende Gewebe können unverzüglich Glukokortikoide intravenös verabreicht werden, um das Risiko einer Phlebitis zu verringern.

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
Les Cauquillous
81500 Lavour, Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 1-20425

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25. März 1994 / 17. Dezember 2003

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten