

**Kontakt:** Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger  
**Abteilung:** REGA  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36258  
**E-Mail:** pv-implemetation@ages.at  
**Unser Zeichen:** PHV-8424651-A-160112-EUIM

## PHV issue: Vinorelbin

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: CZ/H/PSUR/009/002) kommt es zu der Empfehlung, folgende Ergänzungen in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Vinorelbin- hängigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

### Fachinformation

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

.....

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.

.....

#### *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/m<sup>2</sup> 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/mm<sup>3</sup> oder einer schweren bestehenden oder kurz zurückliegenden (innerhalb der letzten 2 Wochen) Infektion;
- bei Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100.000/mm<sup>3</sup>)
- 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/mm<sup>3</sup> und/oder die Thrombozytenzahl unter 100.000/mm<sup>3</sup> 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.

### **Kontraindizierte Kombinationen**



Bei gleichzeitiger Verabreichung von Gelbfieber-Impfstoff besteht die Gefahr tödlich verlaufender generalisierter Impferkrankungen. Diese Kombination ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Nicht empfohlene Kombinationen

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 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.

#### Kombination, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

Ciclosporin und Tacrolimus können bei gleichzeitiger Verabreichung eine exzessive Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphproliferation auslösen.

#### ***Wechselwirkungen, die alle Vinca-Alkaloide betreffen***

##### Nicht empfohlene Kombinationen

Itraconazol erhöht die Neurotoxizität von Vinca-Alkaloiden durch Herabsetzung des hepatischen Metabolismus. Diese Kombination wird nicht empfohlen.

#### Kombination, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

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/m<sup>2</sup>, 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 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 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).

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.

##### *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 mit Versagen weiterer innerer Organe, Septikämie

Sehr selten: Septikämie mit Komplikationen mit bisweilen tödlichem Ausgang

Nicht bekannt: Neutropenische Sepsis

##### *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

##### *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

Diese unerwünschten Wirkungen sind üblicherweise reversibel.

#### *Herzerkrankungen*

Selten: ischämische Herzerkrankungen (Angina pectoris, Myokardinfarkt, manchmal tödlich)

Sehr selten: Tachykardie, Palpitationen und Arrhythmien

#### *Gefäßerkrankungen*

Gelegentlich: Hypotonie, 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.

#### *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

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

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

#### *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

*Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

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)

### **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.

Oben angeführte Textabschnitte stellen eine Mindestanforderung dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.