

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Sorbitol (= D-Glucitol), Ethanol (= Alkohol) und (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

NAVELBINE® 20 mg:

Hellbraune, ovale Weichkapsel; Aufdruck „N20“.

NAVELBINE® 30 mg:

Rosafarbene, oblonge Weichkapsel; Aufdruck „N30“.

NAVELBINE® 80 mg:

Hellgelbe, oblonge Weichkapsel; Aufdruck „N80“.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung

- des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4)
- als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.

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

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

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

60 mg/m² KOF einmal pro Woche.

Für weitere Anwendungen:

Nach der dritten Anwendung wird eine Erhöhung der Dosis auf 80 mg/m² Körperoberfläche einmal pro Woche empfohlen. Ausgenommen sind Patienten, bei denen die Neutrophilenzahl während der ersten 3 Gaben von 60 mg/m² Körperoberfläche

Tabelle 1:

Neutrophilenzahl während der ersten 3 Anwendungen mit 60 mg/m ² KOF/Woche	> 1000	≥ 500 und < 1000 (einmal)	≥ 500 und < 1000 (mehr als einmal)	< 500
empfohlene Anfangsdosis [mg/m ² KOF/Woche] für die 4. Anwendung	80		60	

Tabelle 2:

Neutrophilenzahl nach der 4. Anwendung bei einer aktuellen Dosierung von 80 mg/m ² KOF/Woche	> 1000	≥ 500 und < 1000 (einmal)	≥ 500 und < 1000 (mehr als einmal)	< 500
empfohlene Anfangsdosis [mg/m ² KOF/Woche] für die nächste Anwendung	80		60	

pro Woche auf unter 500/mm³ oder mehr als einmal auf Werte zwischen 500 und 1000/mm³ abfiel.

Siehe Tabelle 1.

Dosisanpassung:

Fällt die Neutrophilenzahl während der Behandlung mit 80 mg/m² KOF/Woche auf Werte unter 500/mm³ oder mehr als einmal auf Werte zwischen 500 und 1000/mm³ ab, ist die Verabreichung der nächsten Dosis bis zur Erholung des Neutrophilenwertes zu verschieben und die Dosis für die nächsten 3 Anwendungen von 80 auf 60 mg/m² KOF/Woche zu reduzieren (siehe auch Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 2.

Die Dosis kann wieder von 60 auf 80 mg/m² KOF/Woche erhöht werden, wenn – wie für die ersten drei Anwendungen festgelegt – die Neutrophilenzahl während den letzten 3 Dosen zu 60 mg/m² KOF/Woche nicht unter 500/mm³ oder nicht mehr als einmal auf Werte zwischen 500 und 1000/mm³ abfiel.

Für die Kombinationstherapie gilt die folgende Dosierungsempfehlung:

In klinischen Studien stellte sich heraus, dass eine orale Dosis von 80 mg/m² KOF einer i.v.-Dosis von 30 mg/m² bzw. eine orale Dosis von 60 mg/m² KOF einer i.v.-Dosis von 25 mg/m² KOF entspricht. Dieses Umrechnungsverhältnis wurde angewendet, um kombinierte Anwendungsschemata zu entwickeln, bei denen NAVELBINE® abwechselnd i.v. und oral verabreicht wird, wodurch eine bessere Akzeptanz bei den Patienten erreicht werden kann. Bei Kombinationen mit anderen Zytostatika ist die exakte Dosierung Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der Erkrankung als wirksam erwiesen haben.

Allgemein gilt:

Die maximal zulässige Gesamtdosis von 120 mg/Woche bei einer Dosierung von 60 mg/m² Körperoberfläche (KOF) und von 160 mg/Woche bei einer Dosierung von 80 mg/m² KOF sollte auch bei Patienten mit einer Körperoberfläche von ≥ 2 m² auf keinen Fall überschritten werden.

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

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

Art der Anwendung

NAVELBINE® Weichkapseln sind ausschließlich zur oralen Anwendung bestimmt.

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

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer wird vom Arzt festgelegt und richtet sich nach dem Zustand des Patienten und nach dem gewählten Therapieschema.

Anwendung bei älteren Patienten:

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

Anwendung bei Kindern:

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern ist nicht belegt. Die Anwendung bei Kin-

dem wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz:

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

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz:

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

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

4.3 Gegenanzeigen

NAVELBINE® Weichkapseln dürfen nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Vinorelbin, andere Vinca-Alkaloide, Soja, Erdnuss oder einen der sonstigen Bestandteile.
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine sicheren Verhütungsmaßnahmen verwenden (siehe 4.4 und 4.6).
- bei Erkrankungen, welche die Resorption stark beeinträchtigen.
- bei vorangegangener erheblicher Resektion von Magen oder Dünnarm.
- bei Neutropenie ($< 1500/\text{mm}^3$).
- bei schweren Infektionen (akut oder innerhalb der letzten 14 Tage).
- bei Thrombozytopenie ($< 100\,000/\text{mm}^3$).
- bei Patienten, die eine Langzeit-Sauerstofftherapie benötigen.
- in Kombination mit Gelbfieberimpfstoffen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

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

Hat ein Patient versehentlich eine Weichkapsel zerkaut oder gelutscht, so hat der austretende flüssige Inhalt eine Reizwirkung. In einem solchen Fall ist der Mund mit Was-

ser oder vorzugsweise isotoner Natriumchloridlösung gründlich auszuspülen.

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

Im Falle von Erbrechen nach Einnahme von NAVELBINE® Weichkapseln soll für diese Dosis keine Ersatzdosis eingenommen, sondern die Therapie planmäßig mit der nächsten vorgesehenen Dosis fortgesetzt werden. Eine antiemetische Behandlung (z. B. mit oralen 5-HT₃-Antagonisten wie Ondansetron oder Granisetron) kann das Auftreten von Erbrechen reduzieren (siehe Abschnitt 4.5). Bei NAVELBINE® Weichkapseln ist die Häufigkeit des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen höher, als bei der i. v. Darreichungsform. Entsprechend wird eine primäre antiemetische Prophylaxe empfohlen.

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

Folgende Dosierungsanpassung ist je nach hämatologischem Status erforderlich:

- Sinkt die Neutrophilenzahl unter $1500/\text{mm}^3$ und/oder fällt die Thrombozytenzahl auf Werte unter $100\,000/\text{mm}^3$, soll die Therapie bis zur Erholung des Neutrophilen- und Thrombozytenwertes verschoben werden.
- Bezüglich der Dosissteigerung von 60 auf 80 mg/m^2 KOF pro Woche nach der dritten Anwendung siehe Abschnitt 4.2.
- Kommt es bei der Verabreichung von 80 mg/m^2 KOF/Woche zu einer Neutropenie $< 500/\text{mm}^3$ oder mehr als einmal zu einer Neutropenie zwischen 500 und $1000/\text{mm}^3$, soll die nächste Gabe nicht nur bis zur Erholung des Neutrophilenwertes zurückgestellt, sondern auch die Dosis von 80 auf 60 mg/m^2 KOF/Woche reduziert werden. Die Dosis kann wieder von 60 auf 80 mg/m^2 KOF/Woche erhöht werden; siehe Abschnitt 4.2.

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

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

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Bei einer gleichzeitigen Radiatio des Beckens, der Wirbelsäule oder der Röhrenknochen bei Vinorelbin-Gabe ist mit erhöhter Myelotoxizität zu rechnen. Gleiches gilt auch für eine vorhergehende Bestrahlungsbildung (< 3 Wochen) der genannten Regionen.

Dieses Arzneimittel ist speziell bei gleichzeitiger Anwendung von Gelbfieber-Impfstoff kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen attenuierten Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei der Kombination von NAVELBINE® Weichkapseln mit starken Hemmstoffen oder Induktoren von CYP3A4 (siehe Abschnitt 4.5). Von der Kombination mit Phenytoin wird (wie bei allen Zytostatika) ebenso abgeraten wie von der Kombination mit Itraconazol (wie bei allen Vinca-Alkaloiden).

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

- 60 mg/m^2 bei Patienten mit geringgradiger Leberfunktionsstörung (Bilirubin $< 1,5 \times$ OGN und GPT und/oder GOT zwischen $1,5$ und $2,5 \times$ OGN)
- 50 mg/m^2 bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Bilirubin zwischen $1,5$ und $3 \times$ OGN, unabhängig vom GOT- und GPT-Wert)

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

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

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten NAVELBINE® Weichkapseln nicht einnehmen, da diese Sorbitol enthalten.

Enthält Alkohol (weniger als 100 mg pro Einzeldosis).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die bei allen zytotoxischen Arzneimitteln auftreten können:

Da das Thromboserisiko bei Tumorerkrankungen ansteigt, werden häufig Blutgerinnungshemmer zur Behandlung eingesetzt. Aufgrund der hohen intraindividuellen Variabilität der Blutgerinnung während des Krankheitsverlaufs und aufgrund einer möglichen Wechselwirkung von oralen Blutgerinnungshemmern mit der Chemotherapie muss, im Falle einer Behandlung des Patienten mit oralen Blutgerinnungshemmern, die Häufigkeit der Kontrolle des INR-Werts (International Normalized Ratio) erhöht werden.

- Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert:

Die gleichzeitige Anwendung von Gelbfieber-Impfstoff ist kontraindiziert, da das Risiko einer tödlich verlaufenden Impfkrankheit besteht (siehe Abschnitt 4.3).

- Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

Attenuierte Lebendimpfstoffe: Nicht empfehlenswert ist die gleichzeitige Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen (für Gelbfieber-Impfstoff ist die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert), da das Risiko einer möglicherweise tödlich verlaufenden Impfkrankheit besteht. Das Risiko ist bei Patienten erhöht, die aufgrund der Grunderkrankung immungeschwächt sind. Es wird empfohlen in diesem Fall, soweit vorhanden (Poliomyelitis), einen inaktivierten Impfstoff zu verwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Phenytoin: Es besteht das Risiko einer erneuten Verschlimmerung der Konvulsionen, da die Absorption des Phenytoins durch das zytotoxische Arzneimittel vermindert wird. Zudem besteht das Risiko eines Wirkungskeitsverlustes des zytotoxischen Arzneimittels, da der hepatische Metabolismus durch Phenytoin gesteigert wird.

- Gleichzeitige Anwendung sorgfältig abwägen:

Die gleichzeitige Verwendung von Ciclosporin und Tacrolimus muss sorgfältig abgewogen werden, da es zu einer exzessiven Immundepression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation kommen kann.

Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinca-Alkaloiden auftreten können:

- Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

Nicht empfehlenswert ist die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol, da die Neurotoxizität der Vinca-Alkaloide aufgrund ihres verlangsamten hepatischen Metabolismus ansteigt.

- Gleichzeitige Anwendung sorgfältig abwägen:

Die gleichzeitige Verwendung von Mitomycin C muss sorgfältig abgewogen werden, da das Risiko des Auftretens eines Bronchospasmus oder einer Dyspnoe steigt. In seltenen Fällen wurde eine interstitielle Pneumonie beobachtet.

Vinca-Alkaloide sind Substrate des P-Glycoproteins. Obwohl hierzu keine spezifi-

schen Studien vorliegen, sollte bei gleichzeitiger Anwendung von NAVELBINE® Weichkapseln und starken Modulatoren dieses Membrantransporters (z. B. Ritonavir, Clarithromycin, Cyclosporin, Verapamil, Chinidin, oder die unten aufgeführte Auflistung der CYP3A4-Induktoren) Vorsicht geübt werden.

Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinorelbin auftreten:

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

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

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

CYP3A4 ist das wichtigste am Abbau von Vinorelbin beteiligte Enzym und die Kombination mit einem Wirkstoff, der dieses Iso-Enzym induziert (wie Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin, *Hypericum perforatum*) oder hemmt (wie Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) kann die Konzentration von Vinorelbin beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Es gibt Hinweise, dass die 5-Fluorouracil induzierte Mukosatoxizität durch Vinorelbin verstärkt werden kann; insbesondere, wenn 5-Fluorouracil in hohen Dosen und als Dauerinfusion in Kombination mit Folsäure angewendet wird. Die Kombination von hochdosiertem Vinorelbin mit Mitomycin C scheint in Einzelfällen zu Zeichen einer erhöhten Lungentoxizität (Bronchospasmen, Dyspnoe) zu führen, wofür eine allergische Genese diskutiert wird.

Da Mitomycin C auch die potentielle Lungentoxizität anderer Vinca-Alkaloide gelegentlich verstärkt, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Vinorelbin und Mitomycin C bei Patienten mit allergischer Prädisposition (Asthma bronchiale, bekannte Allergien) besondere Vorsicht geboten.

Die Pharmakokinetik von Vinorelbin wird durch die Kombination mit Antiemetika wie 5-HT₃-Antagonisten (z. B. Odansetron oder Granisetron) nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Vinorelbin bei Schwangeren vor. In Reproduktionsstudien an Tieren erwies sich Vinorelbin als embryo- und fetotoxisch sowie 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® Weichkapseln sollten daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der individuell erwartete Nutzen überwiegt das mögliche Risiko. Falls eine Schwangerschaft während der Behandlung auftritt, sollte die Patientin über das Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt und sorgfältig überwacht werden. Die Möglichkeit einer genetischen Beratung sollte erwogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn sowie während der Therapie mit NAVELBINE® Weichkapseln und bis 3 Monate danach eine sichere Kontrazeption durchführen.

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

Stillzeit

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

Fertilität

Männern, die mit NAVELBINE® Weichkapseln behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung sowie bis mindestens 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn, wegen einer möglichen irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Vinorelbin, über die Möglichkeit einer Spermakonservierung beraten zu lassen.

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

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. In Anbetracht des Nebenwirkungsprofils von Vinorelbin wird empfohlen, unter der Behandlung mit dieser Substanz entsprechende Vorsicht im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen walten zu lassen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus klinischen Prüfungen mit insgesamt 316 Patienten (132 Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom und 184 Patienten mit Mammakarzinom), die das empfohlene Dosisschema für NAVELBINE® Weichkapseln (erste drei Gaben 60 mg/m² KOF/Woche gefolgt von 80 mg/m² KOF/Woche) erhielten, errechnet.

Die beobachteten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt. Weitere Nebenwirkungen aus den Erfahrungen nach der Zulassung werden nach der MedDRA-Klassifikation mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ zusätzlich aufgeführt.

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

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

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

Nebenwirkungen NAVELBINE® Weichkapseln:**Erkenntnisse aus der Anwendung vor der Zulassung:**

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

Erkenntnisse aus der Anwendung nach der Zulassung:

NAVELBINE® Weichkapseln werden als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika wie Cisplatin oder Capecitabin angewendet.

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

Siehe Tabelle 3

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

Nebenwirkungen NAVELBINE® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:

Mit NAVELBINE® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wurden im Rahmen der Anwendung vor und nach Zulassungen einzelne Nebenwirkungen beobachtet, die für NAVELBINE® Weichkapseln nicht berichtet wurden. Diese Nebenwirkungen sind nachfolgend aufgelistet, um die o.a. Informationen zu vervollständigen und die Sicherheit des Einsatzes von NAVELBINE® Weichkapseln zu erhöhen.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5 unten

Tabelle 3: Nebenwirkungen NAVELBINE® Weichkapseln

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<u>Sehr häufig:</u> Virale, bakterielle oder durch Pilze verursachte Infektionen ohne Neutropenie, an verschiedenen Stellen lokalisiert (G1–4: 12,7 %; G3–4: 4,4 %). <u>Häufig:</u> Virale, bakterielle oder durch Pilze verursachte Infektionen, bedingt durch eine Knochenmarkdepression und/oder eine Beeinträchtigung des Immunsystems (neutropenische Infektionen); diese sind normalerweise unter adäquater Behandlung reversibel. Neutropenische Infektion G3–4: 3,5 %. <u>Nicht bekannt:</u> Neutropenische Sepsis. Komplizierte Sepsis mit manchmal tödlichem Ausgang.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<u>Sehr häufig:</u> Der dosisbegrenzende toxische Effekt ist die Knochenmarkdepression; diese ist reversibel und führt vorwiegend zu einer Neutropenie (G1–4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G4: 25,9 %), Leukopenie (G1–4: 70,6 %; G3: 24,7 %; G4: 6 %), Anämie (G1–4: 67,4 %; G3–4: 3,8 %), Thrombozytopenie (G1–2: 10,8 %). <u>Häufig:</u> Grad 4 Neutropenie in Verbindung mit Fieber über 38 °C inklusive febriler Neutropenie: 2,8 %.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<u>Nicht bekannt:</u> Schwere Hyponatriämie.
Psychiatrische Erkrankungen:	<u>Häufig:</u> Schlaflosigkeit (G1–2: 2,8 %).
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Sehr häufig:</u> Neurosensorische Störungen (G1–2: 11,1 %), im Allgemeinen auf den Verlust der tiefen Sehnenreflexe beschränkt. <u>Häufig:</u> Neuromotorische Störungen (G1–4: 9,2 %; G3–4: 1,3 %), Kopfschmerzen (G1–4: 4,1 %; G3–4: 0,6 %), Schwindel (G1–4: 6 %; G3–4: 0,6 %), Geschmacksstörungen (G1–2: 3,8 %), Somnolenz und Agitiertheit (G1–2). <u>Gelegentlich:</u> Ataxie (G3: 0,3 %).
Augenerkrankungen	<u>Häufig:</u> Sehstörungen (G1–2: 1,3 %).
Herzerkrankungen	<u>Gelegentlich:</u> Herzversagen, Herzrhythmusstörungen. <u>Nicht bekannt:</u> Myokardinfarkt bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorgeschichte oder kardiovaskulären Risikofaktoren.
Gefäßerkrankungen	<u>Häufig:</u> Hypertonie (G1–4: 2,5 %; G3–4: 0,3 %), Hypotonie (G1–4: 2,2 %; G3–4: 0,6 %).
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<u>Häufig:</u> Dyspnoe (G1–4: 2,8 %; G3–4: 0,3 %), Husten (G1–2: 2,8 %).
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Sehr häufig:</u> Übelkeit (G1–4: 74,7 %; G3–4: 7,3 %), Erbrechen (G1–4: 54,7 %; G3–4: 6,3 %), die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen kann durch eine ergänzende Behandlung (z. B. orale 5-HT₃-Antagonisten) verringert werden, Diarrhoe (G1–4: 49,7 %; G3–4: 5,7 %), Anorexie (G1–4: 38,6 %; G3–4: 4,1 %), Stomatitis (G1–4: 10,4 %; G3–4: 0,9 %), Schmerzen im Abdomen (G1–4: 14,2 %), Obstipation (G1–4: 19 %; G3–4: 0,9 %), bei Obstipation in der Vorgeschichte und/oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Morphin oder Morphin-ähnlichen Substanzen kann eine ergänzende Behandlung mit Laxanzien sinnvoll sein, Andere gastrointestinale Störungen (G1–4: 11,7 %). <u>Häufig:</u> Oesophagitis (G1–3: 3,8 %; G3: 0,3 %), Dysphagie (G1–2: 2,3 %). <u>Gelegentlich:</u> Paralytischer Ileus (G3–4: 0,9 %; nur in Ausnahmefällen mit letalem Ausgang), die Behandlung kann nach Wiederherstellung einer normalen Darmaktivität fortgeführt werden. <u>Nicht bekannt:</u> Gastrointestinale Blutung.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Nebenwirkungen NAVELBINE® Weichkapseln

Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: Leberfunktionsstörungen (G1–2: 1,3 %).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig: Eine üblicherweise mild ausgeprägte Alopezie (G1–2: 29,4 %) kann auftreten. Häufig: Hautreaktionen (G1–2: 5,7 %).
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig: Arthralgie einschließlich Kieferschmerzen, Myalgie (G1–4: 7 %; G3–4: 0,3 %).
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig: Dysurie (G1–2: 1,6 %), andere urogenitale Störungen (G1–2: 1,9 %).
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Müdigkeit/Unwohlsein (G1–4: 36,7 %; G3–4: 8,5 %), Fieber (G1–4: 13,0 %; G3–4: 12,1 %). Häufig: Schmerzen einschließlich Tumorschmerzen (G1–4: 3,8 %; G3–4: 0,6 %), Schüttelfrost (G1–2: 3,8 %).
Untersuchungen:	Sehr häufig: Gewichtsverlust (G1–4: 25 %; G3–4: 0,3 %). Häufig: Gewichtszunahme (G1–2: 1,3 %).

Tabelle 4:
Nebenwirkungen NAVELBINE® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich: Septikämien (sehr selten letal).
Erkrankungen des Immunsystems	Selten: Angioödem. Nicht bekannt: Systemische allergische Reaktionen wie Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock anaphylaktoide Reaktionen.
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt: Syndrom der gestörten ADH-Sekretion (SIADH).
Herzerkrankungen	Selten: Ischämische Herzerkrankung (reversible EKG-Veränderungen, Angina pectoris, Myokardinfarkt). Sehr selten: Palpitationen.
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich: Flush und Kälte der Extremitäten. Selten: Schwere Hypotonie, Kollaps.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich: Bronchospasmen können, wie auch bei anderen Vinka-Alkaloiden, auftreten. Selten: Interstitielle Lungenerkrankung, insbesondere bei Patienten, die NAVELBINE® in Kombination mit Mitomycin erhielten.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Selten: Pankreatitis.
Leber und Gallenerkrankungen	Sehr häufig: Vorübergehende Erhöhung der Leberenzymwerte (G1–2).
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig: Anstieg des Kreatinins. Nicht bekannt: Nierenversagen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierungen können eine schwere Knochenmarksdepression mit Fieber und Infektionen hervorrufen, ebenso wurde über paralytischen Ileus und Leberfunktionsstörungen berichtet.

Da es kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Vinorelbin gibt, sind im Falle einer Überdosierung symptomatische Maßnahmen notwendig. Zu diesen Maßnahmen zählen:

- Fortlaufende Kontrolle der Vitalzeichen und besonders sorgfältige Überwachung des Patienten.
- Tägliches Blutbild, um die Notwendigkeit von Transfusionen, der Gabe von Wachstumsfaktoren bzw. einer intensivmedizinischen Versorgung rechtzeitig erkennen und das Infektionsrisiko einschätzen zu können.
- Maßnahmen zur Vorbeugung eines paralytischen Ileus.
- Engmaschige Überwachung des Kreislaufsystems und der Leberfunktion.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vinca-Alkaloide und Analoga
ATC-Code: L01C A04

Vinorelbinbis[(R,R)-tartrat] bzw. Vinorelbin ist eine antineoplastische Substanz aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide. Vinorelbin, der Wirkstoff von NAVELBINE®, unterscheidet sich von den anderen Vertretern dieser Substanzgruppe durch einen strukturell veränderten Catharanthin-Anteil im Molekül. Vinorelbin wirkt auf das Tubulin-Mikrotubulussystem der Zelle. Es verhindert die Polymerisation von Tubulin, wobei es sich vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli anlagert. Axonale Mikrotubuli werden nur bei hoher Wirkstoffkonzentration beeinflusst. Der zu einer Spiralisierung von Tubulin führende Effekt ist bei Vinorelbin geringer ausgeprägt als bei Vincristin. Vinorelbin führt zu einer Blockierung der Mitose in der G2/M-Phase, wobei es in der Interphase oder der darauf folgenden Mitosephase zum Zelltod kommt.

Kinder:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von NAVELBINE® bei pädiatrischen Patienten

ist nicht belegt. Klinische Daten von zwei einarmigen Phase-II-Studien, in denen Vinorelbin in intravenöser Form bei 33 und 46 pädiatrischen Patienten mit rezidivierenden soliden Tumoren, einschließlich Rhabdomyosarkomen, anderen Weichgewebesarkomen, Ewing Sarkomen, Liposarkomen, Synovialsarkomen, Fibrosarkomen, Tumoren des zentralen Nervensystems, Osteosarkomen und Neuroblastomen angewendet wurde, zeigten keine relevante klinische Aktivität. Als i.v. Dosierung wurden 30 bis 33,75 mg/m² KOF, verabreicht entweder an Tag 1 und Tag 8 im 3-wöchentlichen Zyklus oder einmal wöchentlich für 6 Wochen im 8-wöchentlichen Zyklus, eingesetzt. Das Toxizitätsprofil war mit dem erwachsener Patienten vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Vinorelbin wurden im Blut untersucht.

Resorption:

Vinorelbin wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert. T_{max} liegt zwischen 1,5 und 3 Stunden, das Blutspiegelmaximum (C_{max}) beträgt nach einer Dosis von 80 mg/m² KOF ungefähr 130 ng/ml.

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

Orale Vinorelbin-Dosen von 60 und 80 mg/m² KOF führen zu ähnlichen Blutspiegeln wie jeweils 25 und 30 mg/m² KOF der intravenösen Darreichungsform.

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

Der Serumspiegel steigt bis zu 100 mg/m² proportional mit der Dosis an.

Verteilung:

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

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

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

Biotransformation:

Mit Ausnahme des 4-O-Deacetylvinorelbins, das wahrscheinlich durch Carboxylesterasen entsteht, werden die Metabolite von Vinorelbin über CYP3A4, eine Isoform des Cytochrom P450, gebildet. Alle Metabolite wurden identifiziert und mit Ausnahme von 4-O-Deacetylvinorelbin, dem Hauptmetaboliten im Blut, sind alle inaktiv. Glukuronidierung und Sulfatierung sind an der Metabolisierung von Vinorelbin nicht beteiligt.

Elimination:

Die terminale Halbwertszeit beträgt durchschnittlich etwa 40 Stunden. Die Blutclearance ist hoch; sie erreicht nahezu den

Wert für die Leberdurchblutung und beträgt durchschnittlich 0,72 l/h/kg (Bereich: 0,32 bis 1,26 l/h/kg).

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

Spezielle Patientengruppen:

Nieren- und Leberfunktionsstörung:

Die Auswirkungen von Nierenfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Vinorelbin wurden nicht untersucht. Aufgrund der geringen renalen Ausscheidung ist jedoch die Notwendigkeit einer Dosisreduzierung bei Niereninsuffizienz nicht gegeben.

Die Pharmakokinetik des oral verabreichten Vinorelbin war bei Patienten mit geringgradiger Leberfunktionsstörung (Bilirubin < 1,5 × OGN und GPT und/oder GOT zwischen 1,5 und 2,5 × OGN) nach Verabreichung von 60 mg/m² KOF sowie bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Bilirubin zwischen 1,5 und 3 × OGN, unabhängig vom GOT- und GPT-Wert) nach Verabreichung von 50 mg/m² KOF unverändert. Bezüglich Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind keine Daten verfügbar; daher dürfen NAVELBINE® Weichkapseln bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.4).

Ältere Patienten:

Eine Studie mit oralem Vinorelbin bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre) mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom zeigte keinen Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Vinorelbin. Aufgrund der allgemein höheren Sensibilität älterer Patienten ist bei der Erhöhung der Dosis von NAVELBINE® Weichkapseln jedoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Verhältnis zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik:

Es wurde ein enger Zusammenhang zwischen der Konzentration im Blut und der Verminderung von Leukozyten bzw. Neutrophilen gezeigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

Als Zeichen der Überdosierung kam es bei Versuchstieren zu Haarausfall, Verhaltensanomalien (Erschöpfung, Schläfrigkeit), Lungenschäden, Gewichtsverlust und einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Knochenmarkshypoplasie.

In Untersuchungen zur akuten und chronischen Toxizität trat bei mehreren Tierarten eine dosisabhängige Myelotoxizität auf, die sich auf alle Zellen des Knochenmarks erstreckte. Gelegentlich kam es auch zu einer Atrophie der Lymph- und Milzfollikel. Hohe Dosen führten im Tierversuch zu einem Anstieg der Leberenzyme als Zeichen einer Hepatotoxizität.

Hämodynamische Wirkungen wurden bei Hunden, die die höchste tolerierbare Dosis erhielten, nicht festgestellt. EKG-Untersuchungen an Hunden zeigten unter Vinorelbin wie bei anderen Vinca-Alkaloiden nur leichte

und nicht signifikante Störungen der Erregungsrückbildung. In einer Untersuchung an Primaten wurden bei wiederholter Gabe von Vinorelbin über 39 Wochen keine Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System festgestellt.

In der Literatur wurde vereinzelt über kardiovaskuläre Ereignisse wie Angina pectoris und Myokardinfarkt unter Behandlung mit Vinca-Alkaloiden berichtet.

Mutagenes und kanzerogenes Potenzial

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

Vinorelbin induzierte im Tierversuch Aneuploidien sowie Polyploidien. Es ist davon auszugehen, dass Vinorelbin auch im Menschen mutagene Wirkungen (Aneuploidien und Polyploidien) auslösen kann.

Die Ergebnisse von Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten waren negativ, es wurden jedoch nur niedrige Dosen getestet.

Reproduktionstoxikologie

In Reproduktionsstudien an Tieren wurden bereits unterhalb therapeutischer Dosierungen Wirkungen festgestellt. Sowohl Embryo- als auch Fetotoxizität wurde beobachtet, wie z. B. intrauterine Wachstumsretardierung und verzögerte Ossifikation. Teratogenität (Fusion der Wirbelkörper, fehlende Rippen) wurden in maternal toxischen Dosen beobachtet. Darüber hinaus waren die Spermatogenese sowie die Sekretion von Prostata- und Samenvesikeln vermindert, die Fertilität bei Ratten war jedoch nicht verringert.

Sicherheitspharmakologie

Studien zur Sicherheitspharmakologie an Hunden und Affen zeigten keinerlei Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

NAVELBINE® 20 mg Weichkapseln:

Ethanol 99,5 %, gereinigtes Wasser, Glycerol, Macrogol 400, Gelatine, Glycerol 85 %, D-Mannitol-D-Glucitol-Sorbitan-höhere Polyole-Gemisch, Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Titandioxid (E 171), mittelkettige Triglyceride, (3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen, Mono- und Diglyceride aus Sonnenblumen, Ölsäure, Palmitoylascorbinsäure (Ph.Eur.), α-Tocopherol, Carminsäure (E 120), Hypromellose, Propylenglycol, Aluminiumchlorid Hexahydrat, Natriumhydroxid und Isopropanol.

NAVELBINE® 30 mg Weichkapseln:

Ethanol 99,5 %, gereinigtes Wasser, Glycerol, Macrogol 400, Gelatine, Glycerol 85 %, D-Mannitol-D-Glucitol-Sorbitan-höhere Polyole-Gemisch, Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171), mittelkettige Triglyceride, (3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen, Mono- und Diglyceride aus Sonnenblumen, Ölsäure, Palmitoylascorbinsäure (Ph.Eur.), α-Tocopherol, Carminsäure (E 120), Hypromellose, Propylenglycol, Aluminiumchlorid Hexahydrat, Natriumhydroxid und Isopropanol.

NAVELBINE® 80 mg Weichkapseln:

Ethanol 99,5 %, gereinigtes Wasser, Glycerol, Macrogol 400, Gelatine, Glycerol 85 %, D-Mannitol-D-Glucitol-Sorbitan-höhere Polyole-Gemisch, Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Titandioxid (E 171), mittelkettige Triglyceride, (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen, Mono- und Diglyceride aus Sonnenblumen, Ölsäure, Palmitoylascorbinsäure (Ph.Eur.), α -Tocopherol, Carminsäure (E 120), Hypromellose, Propylenglycol, Aluminiumchlorid Hexahydrat, Natriumhydroxid und Isopropanol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

NAVELBINE® 20 mg, -30 mg und -80mg Weichkapseln

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium Blisterpackung.

Die Weichkapseln sind in einer kindergesicherten Blisterpackung abgepackt.

Packung mit 1 Blisterpackung mit 1 Weichkapsel.

Zusätzlich für NAVELBINE® 20 mg/ -30 mg Weichkapseln.

Packung mit 4 Blisterpackungen mit je 1 Weichkapsel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur HandhabungHandhabung

Wie ist die Blisterpackung zu öffnen?

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

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

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pierre Fabre Pharma GmbH
Jechtinger Straße 13
D-79111 Freiburg

8. ZULASSUNGSNUMMERN

50133.00.00
50133.01.00
50133.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.08.2003/16.07.2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt