

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Vinorelbin-HAEMATO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Konzentrat enthält 10 mg Vinorelbin (als Tartrat).

Eine Durchstechflasche mit 1 ml Konzentrat enthält 10 mg Vinorelbin (als Tartrat).
Eine Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat enthält 50 mg Vinorelbin (als Tartrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose Lösung

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Vinorelbin wird angewendet:

- bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (Stadium 3 oder 4).
- als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (Stadium 4), wenn eine Behandlung mit einer Anthracyclin- und Taxan-haltigen Chemotherapie keinen Erfolg hatte oder nicht geeignet ist.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

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

Streng intravenöse Anwendung über ein Infusionssystem nach vorheriger Verdünnung.

Die intrathekale Gabe ist kontraindiziert.

Die maximal verträgliche Dosis beträgt je Gabe: 35,4 mg/m² Körperoberfläche.

Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Vinorelbin kann nach Verdünnung mit 20–50 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 50 mg/ml (5 %) Glukoselösung als langsame Bolusinjektion (5–10 Minuten) oder nach Verdünnung mit 125 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 50 mg/ml (5 %) Glukoselösung als Kurzinfusion (20–30 Minuten) verabreicht werden. Nach der Verabreichung ist die Vene immer gut mit physiologischer Kochsalzlösung nachzuspülen.

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom:

Als Monotherapie beträgt die normale Dosis 25–30 mg/m² einmal wöchentlich. Im Rahmen einer Polychemotherapie ist das Behandlungsschema vom Protokoll abhängig. Dabei könnte die normale Dosis (25–30 mg/m²) verabreicht, aber die Häufigkeit der Anwendung verringert werden, und zwar zum Beispiel je nach Protokoll auf Tag 1 und 5 jede dritte Woche oder Tag 1 und 8 jede dritte Woche.

Fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom:

Die normale Dosis beträgt 25–30 mg/m² einmal wöchentlich.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern wurde nicht belegt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten und es wird eine sorgfältige Überwachung der hämatologischen Parameter empfohlen. Möglicherweise muss die Dosis verringert werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis nicht angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel ist in den folgenden Fällen kontraindiziert:

- Die intrathekale Gabe ist kontraindiziert
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Vinorelbin oder andere Vinka-Alkaloide
- Neutrophile Granulozyten < 1.500/mm³ oder akute oder kürzlich zurückliegende schwere Infektion (in den letzten 2 Wochen)
- Thrombozytenzahlen unter 75.000/mm³
- Während der Behandlung mit Vinorelbin darf nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.6)
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion, die nicht mit dem Tumorgeschehen zusammenhängen
- Frauen, die schwanger werden können und keine sichere Kontrazeption durchführen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- In Kombination mit einer Gelbfieberimpfung (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Besondere Warnhinweise

Ausschließlich streng intravenöse Anwendung.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung sollte eine engmaschige hämatologische Überwachung erfolgen (Bestimmung der Hämoglobin-Spiegel, Leukozytenzahlen, Neutrophilenzahlen und Thrombozytenzahlen vor jeder neuen Infusion), da die Hemmung des hämatopoietischen Systems das Hauptrisiko der Behandlung mit Vinorelbin ist.

Die wichtigste dosislimitierende Nebenwirkung ist eine nicht-kumulative Neutropenie, die ihre stärkste Ausprägung 7–14 Tage nach der Verabreichung hat und innerhalb von 5–7 Tagen schnell reversibel ist. Bei einem Wert für die neutrophilen Granulozyten unter 1.500/mm³ und/oder Thrombozytenzahlen unter 75.000/mm³ sollte die Behandlung bis zur Erholung der Werte aufgeschoben werden.

Bei Patienten mit Zeichen einer Infektion sollte eine sofortige Abklärung erforderlich.

Die klinische Relevanz einer eingeschränkten Eliminationskapazität der Leber für Arzneimittel wurde nicht untersucht. Daher kann

keine genaue Dosisempfehlung gegeben werden. Allerdings betrug die höchste bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung verabreichte Dosis in der Pharmakokinetik-Studie 20 mg/m² (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist Vorsicht geboten und eine sorgfältige Überwachung der hämatologischen Parameter erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Wegen der geringen renalen Exkretion gibt es unter pharmakokinetischen Gesichtspunkten keinen Anlass für eine Dosisreduktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Bei Patienten mit einer ischämischen Herzkrankheit in der Vorgeschichte ist besondere Vorsicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Vinorelbin darf nicht in Kontakt mit den Augen kommen. Es besteht ein Risiko für schwere Reizerscheinungen und sogar Hornhautulzerationen, wenn das Präparat unter Druck freigesetzt wird (siehe Abschnitt 4.2). In einem solchen Fall muss das Auge sofort mit physiologischer Kochsalzlösung gespült und ein Augenarzt aufgesucht werden.

Vinorelbin darf nicht zusammen mit einer Strahlentherapie verabreicht werden, wenn das Bestrahlungsfeld die Leber einschließt.

Das Präparat wird im Allgemeinen nicht in Kombination mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen und Phenytoin oder Itraconazol empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP-3A4 können die Vinorelbin-Konzentration beeinflussen, so dass Vorsicht geboten ist (siehe Abschnitt 4.5).

Informationen zu Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Um das Bronchospasmus-Risiko zu verringern, kann – insbesondere im Fall einer Kombinationstherapie mit Mitomycin C – eine geeignete Prophylaxe verabreicht werden. Ambulant behandelte Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie im Fall einer Dyspnoe einen Arzt informieren müssen.

Unter einer kontinuierlichen Behandlung mit Vinorelbin und bei Patienten mit erhöhtem Risiko wird eine neurologische Überwachung (falls erforderlich Kontroll-EMG) empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wegen des potentiellen Risikos für eine generalisierte Impfkrankheit mit tödlichem Verlauf sind Gelbfieberimpfungen kontraindiziert.

Die Kombination von Vinorelbin mit anderen myelotoxischen Arzneimitteln erhöht das Risiko von myelosuppressiven Nebenwirkungen.

Die Kombination von Vinorelbin mit Cisplatin (eine sehr häufige Kombination) ist nicht mit pharmakokinetischen Wechselwirkungen verbunden. Allerdings ist die Inzidenz von Granulozytopenien nach kombinierter Verabreichung von Vinorelbin und Cisplatin

Vinorelbin-HAEMATO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

HAEMATO PHARM AG

höher als nach alleiniger Verabreichung von Vinorelbin.

Die Kombination von Vinka-Alkaloiden mit Mitomycin C erhöht das Risiko für Bronchospasmen und eine Dyspnoe. In seltenen Fällen wurde insbesondere bei Kombination mit Mitomycin eine interstitielle Pneumonitis beobachtet.

Da CYP 3A4 intrinsisch am Metabolismus von Vinorelbin beteiligt ist, können Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Rifampicin) oder Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Proteaseinhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) dieses Enzyms die Pharmakokinetik von Vinorelbin beeinflussen.

Vinorelbin ist ein Substrat von P-Glycoprotein. Die gleichzeitige Verabreichung von Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin, Ciclosporin, Tacrolimus, Verapamil oder Chinidin) oder Induktoren dieses Transportproteins kann die Vinorelbin-Konzentration beeinflussen.

Die gleichzeitige Anwendung von Phenytoin und Vinorelbin wird nicht empfohlen. Eine Vinorelbin-induzierte Abnahme der gastrointestinalen Phenytoin-Resorption kann das Exazerbationsrisiko von Konvulsionen erhöhen. Darüber hinaus kann es durch eine Phenytoin-induzierte Zunahme des hepatischen Vinorelbin-Stoffwechsels zu einer vermehrten Toxizität durch Metaboliten und/oder zu einer verminderten Wirksamkeit von Vinorelbin kommen.

Itraconazol: Die gleichzeitige Anwendung wird wegen einer potentiell verstärkten Neurotoxizität nicht empfohlen.

Ciclosporin, Tacrolimus: Zu beachten ist eine exzessive Immunsuppression mit Lymphoproliferationsrisiko.

Wegen des erhöhten Thromboserisikos im Zusammenhang mit Neoplasien erfolgt häufig eine Antikoagulation. Die starken intraindividuellen Schwankungen der Blutgerinnung im Verlauf der Erkrankung und das Risiko für Wechselwirkungen zwischen oralen Antikoagulantien und einer antineoplastischen Chemotherapie erfordern bei Patienten, die orale Antikoagulantien erhalten, häufige zusätzliche Kontrollen des INR-Wertes (International Normalised Ratio).

Die gleichzeitige Verabreichung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen (neben Gelbfieber) wird wegen des Risikos für eine potentiell tödlich verlaufende generalisierte Impfkrankheit nicht empfohlen. Dieses Risiko ist bei Patienten, deren Immunsystem bereits durch die Primärkrankheit geschwächt ist, erhöht. Wenn verfügbar, sollten inaktivierte Impfstoffe verwendet werden (Poliomyelitis).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je 1 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Verwendung von Vinorelbin bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien war Vinorelbin embryo- und fetolethal sowie tera-

togen (siehe Abschnitt 5.3). Vinorelbin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Frauen, die schwanger werden können, müssen während einer Behandlung mit Vinorelbin eine sichere Kontrazeption durchführen und ihren Arzt informieren, wenn sie schwanger werden. Sollte während der Behandlung eine Schwangerschaft eintreten, muss die Patientin über die Risiken für das ungeborene Kind aufgeklärt und sorgfältig überwacht werden. Darüber hinaus ist eine genetische Beratung zu erwägen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vinorelbin in die Muttermilch übertritt. Vor Beginn einer Behandlung mit Vinorelbin muss abgestellt werden.

Fertilität

Vinorelbin kann genotoxisch wirken. Aus diesem Grund dürfen mit Vinorelbin behandelte Männer während und bis zu 6 Monate (mindestens 3 Monate) nach Beendigung der Behandlung keine Kinder zeugen. Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Behandlung eine sichere Kontrazeption durchführen. Vor der Behandlung sollte eine Beratung zu einer Spermakonservierung erfolgen, da eine Behandlung mit Vinorelbin zu irreversibler Infertilität führen kann.

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.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die nicht nur in Einzelfällen auftraten, sind nach Organsystem und Häufigkeit aufgeführt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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).

Innerhalb jeder Organklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 3

4.9 Überdosierung

Beim Menschen wurden Fälle von versehentlicher akuter Überdosierung beschrieben: Eine solche Überdosierung führt zu Knochenmarkhypoplasie, auch in Verbindung mit Infektionen, Fieber und paralytischem Ileus. Üblicherweise erfolgt nach ärztlicher Anordnung eine symptomatische Behandlung mit Bluttransfusionen oder eine Behandlung mit Breitspektrumantibiotika.

Da kein spezifisches Antidot bekannt ist, ist im Fall einer Überdosierung mit intravenö-

sem Vinorelbin eine symptomatische Behandlung erforderlich, wie z. B.:

- Kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter und enge Überwachung des Patienten
- Tägliche Bestimmung des Blutbilds, um einen Bedarf für Transfusionen, Wachstumsfaktoren oder eine intensivmedizinische Behandlung schnell zu erkennen und das Infektionsrisiko zu verringern
- Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung eines paralytischen Ileus
- Überwachung von Herz-Kreislauf-System und Leberfunktion
- Infektiöse Komplikationen lassen sich mit Breitspektrumantibiotika behandeln. Ein paralytischer Ileus kann eine Entlastung mittels Sonde erfordern.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, Vinka-Alkaloide und Analoga
ATC-Code: L01CA04

Vinorelbin ist ein antineoplastischer Wirkstoff und gehört zur Arzneimittelgruppe der Vinka-Alkaloide. Vinorelbin unterscheidet sich von anderen Substanzen aus der Gruppe der Vinka-Alkaloide durch einen strukturell veränderten Catharanthin-Anteil im Molekül. Auf molekularer Ebene wirkt Vinorelbin auf das Tubulin-Mikrotubulus-System der Zelle.

Vinorelbin verhindert die Tubulin-Polymerisation und bindet bevorzugt an mitotische Mikrotubuli. Axonale Mikrotubuli werden nur unter hohen Konzentrationen des Wirkstoffs beeinflusst. Vinorelbin induziert eine geringere Spiralisierung von Tubulin als Vincristin. Es blockiert die Mitose im G2-M-Stadium und verursacht den Zelltod in der Interphase oder der folgenden Mitose.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Bolusinjektion oder Infusion erfolgt die Elimination von Vinorelbin aus dem Blut beim Menschen triexponentiell. Daran schließt sich eine langsame Eliminationsphase mit einer langen terminalen Halbwertszeit von mehr als 40 Stunden an. Vinorelbin hat eine hohe Gesamtklearance (0,97 – 1,26 l/h/kg).

Der Wirkstoff wird umfangreich ins Gewebe verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt 25,4 bis 40,1 l/kg. Vinorelbin akkumuliert im Lungengewebe. In einer Studie an biopsisch gewonnenem Material betrug die Konzentration im Lungengewebe das 300fache der Serumkonzentration. Die Plasmaproteinbindung ist gering (13,5 %), allerdings bindet Vinorelbin stark an Thrombozyten (78 %).

Die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Vinorelbin ist bis zu einer Dosis von 45 mg/m² linear.

Vinorelbin wird vorwiegend über CYP 3A4, eine Isoform von Cytochrom P450, metabolisiert. Es wurden alle Metaboliten identifiziert und mit Ausnahme von 4-O-Deacetylvinorelbin, dem Hauptmetaboliten im Blut, sind alle Metaboliten inaktiv.

Die renale Elimination ist äußerst gering (< 20 % der Dosis). Beim Menschen wur-

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<u>Häufig:</u> Bakterielle, virale oder Pilzinfektionen mit unterschiedlicher Lokalisation <u>Gelegentlich:</u> Schwere Sepsis mit Organversagen <u>Selten:</u> Septikämie <u>Sehr selten:</u> komplizierte Septikämie; tödliche Septikämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<u>Sehr häufig:</u> Neutropenie (Grad 3: 24,3 % und Grad 4: 27,8 % unter Monotherapie), Anämie (Grad 3–4: 7,4 % unter Monotherapie) <u>Häufig:</u> Thrombopenie (Grad 3–4: 2,5 %), febrile Neutropenie, in 1,2 % der Fälle neutropenische Sepsis mit potentiell tödlichem Verlauf)
Erkrankungen des Immunsystems	<u>Häufig:</u> Allergische Reaktionen (Hautreaktionen, Atemwegsreaktionen) <u>Selten:</u> systemische allergische Reaktionen (Anaphylaxie, Angioödem)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<u>Selten:</u> Hyponatriämie <u>Sehr selten:</u> Inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Sehr häufig:</u> Neurologische Erkrankungen (Grad 3: 2,6 %; Grad 4: 0,1 %), Obstipation (Grad 3–4: 2,7 % unter Monotherapie, Grad 3–4: 4,1 % unter Kombinationstherapie) (siehe auch „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), Verlust der tiefen Sehnenreflexe <u>Häufig:</u> Parästhesien mit sensorischen und motorischen Symptomen, <u>Gelegentlich:</u> paralytischer Ileus (siehe auch „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) <u>Selten:</u> Schwäche der unteren Extremitäten <u>Sehr selten:</u> Guillain-Barré-Syndrom
Herzerkrankungen	<u>Selten:</u> Ischämische Herzkrankheit wie eine Angina pectoris, vorübergehende Änderungen im Elektrokardiogramm, Myokardinfarkt <u>Sehr selten:</u> Tachykardien, Palpitationen und Herzrhythmusstörungen
Gefäßerkrankungen	<u>Gelegentlich:</u> Hypotonie, Hypertonie, Flushing und periphere Kälte. <u>Selten:</u> Schwere Hypotonie, Kollaps
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<u>Häufig:</u> Dyspnoe, Bronchospasmus <u>Selten:</u> Interstitielle Lungenerkrankung <u>Sehr selten:</u> respiratorische Insuffizienz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Sehr häufig:</u> Obstipation (Grad 3–4: 2,7 % unter Monotherapie, Grad 3–4: 4,1 % unter Kombinationstherapie) (siehe auch „Erkrankungen des Nervensystems“), Übelkeit, Erbrechen (Grad 3–4: 2,2 % unter Monotherapie), Durchfall, Stomatitis, Ösophagitis, Anorexie <u>Gelegentlich:</u> paralytischer Ileus (siehe auch „Erkrankungen des Nervensystems“) <u>Selten:</u> Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	<u>Sehr häufig:</u> Abweichungen der Leberwerte (Anstieg des Gesamtbilirubins, der alkalischen Phosphatase, der Glutamatoxalacetattransaminase und der Glutamatpyruvattransaminase)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Sehr häufig:</u> Alopezie (Grad >2: 4,1 % unter Monotherapie) <u>Häufig:</u> Hautreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	<u>Häufig:</u> Myalgien, Arthralgien <u>Selten:</u> Kieferschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Häufig:</u> Anstieg der Creatinin-Spiegel
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Sehr häufig:</u> Müdigkeit, Fieber, Schmerzen an unterschiedlichen Körperstellen, Asthenie, Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Verfärbung an der Injektionsstelle, Phlebitis an der Injektionsstelle <u>Selten:</u> Nekrose an der Injektionsstelle

den minimale Konzentrationen von Deacetylvinorelbin nachgewiesen, allerdings wird Vinorelbin im Allgemeinen unverändert im Urin ausgeschieden. Der wichtigste Eliminationsweg für die Metaboliten und unverändertes Vinorelbin ist die Ausscheidung über die Galle.

Die Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Vinorelbin wurden nicht untersucht. Allerdings ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz wegen der äußerst geringen renalen Elimination keine Dosisreduktion erforderlich. Bei Patienten mit Lebermetastasen wurde die durchschnittliche Vinorelbin-Clearance erst ab einer Leberbeteiligung von mehr als 75 % beeinflusst. Sechs Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Bilirubin $\leq 2 \times$ obere Normgrenze und Transaminasen $\leq 5 \times$ obere Normgrenze) erhielten bis zu 25 mg/m² und 8 Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin $> 2 \times$ obere Normgrenze und/oder Transaminasen $> 5 \times$ obere Normgrenze) bis zu 20 mg/m². In beiden Patientenuntergruppen entsprach die mittlere Gesamtclearance der von Patienten mit normaler Leberfunktion. Diese Daten sind jedoch nicht für Patienten mit verringerter hepatischer Eliminationskapazität repräsentativ. Daher ist bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion Vorsicht geboten und eine engmaschige Überwachung der hämatologischen Parameter erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenes und kanzerogenes Potential

In tierexperimentellen Studien induzierte Vinorelbin eine Aneuploidie und Polyploidie. Es ist anzunehmen, dass Vinorelbin beim Menschen ebenfalls eine genotoxische Wirkung haben kann (Aneuploidie und Polyploidie). Die Ergebnisse zum kanzerogenen Potential waren bei Maus und Ratte negativ, allerdings wurden nur niedrige Dosen untersucht.

Studien zur Reproduktionstoxizität

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden unter subtherapeutischen Dosen Effekte festgestellt. Es wurde eine Embryo- und Fetotoxizität beobachtet, die sich zum Beispiel in einer intrauterinen Wachstumsretardierung und verzögerten Ossifikation äußerte. Unter für das Muttertier toxischen Dosen wurden teratogene Wirkungen (Wirbelfusionen, fehlende Rippen) beobachtet. Darüber hinaus waren bei Ratten Spermatogenese und die Sekretionen von Prostata und Samenbläschen verringert, die Fertilität jedoch nicht eingeschränkt.

Sicherheitspharmakologie

Studien zur Sicherheitspharmakologie, die an Hunden und Affen durchgeführt wurden, zeigten keine unerwünschten Wirkungen auf das kardiovaskuläre System.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid-Lösung (4 %) (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke.

Vinorelbiln-HAEMATO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

HAEMATO PHARM AG

6.2 Inkompatibilitäten

Vinorelbiln-HAEMATO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit alkalischen Lösungen verdünnt werden (Präzipitationsrisiko).

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Originalverpackung

24 Monate

Zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendetes Konzentrat muss nach der Anwendung verworfen werden.

Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde über 24 Stunden bei 5 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Präparat unverzüglich verwendet werden. Wird es nicht unverzüglich verwendet, liegen die Lagerungsdauer und die Lagerungsbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen, es sei denn die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Das Arzneimittel und die gebrauchsfertige verdünnte Lösung müssen nach Entnahme aus der Originalverpackung streng vor Sonnenlicht geschützt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

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

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus farblosem Typ-I-Glas mit einem grauen, mit Fluorharz laminierten Butylgummistopfen und Aluminium-Verschluss.

Packungsgrößen: Es stehen 1 ml oder 5 ml Konzentrat in Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Rekonstitution und Verabreichung von Vinorelbiln-HAEMATO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nur von geschultem Personal vorgenommen werden. Es müssen ein geeigneter Augenschutz, Einmalhandschuhe und ein Einmalkittel getragen werden. Eventuell verschüttetes oder ausgelaufenes Konzentrat muss aufgewischt werden.

Ein Kontakt mit den Augen ist strikt zu vermeiden. Wenn das Arzneimittel in Kontakt mit den Augen kommt, müssen diese sofort gründlich mit physiologischer Natriumchloridlösung gespült werden.

Alle exponierten Oberflächen müssen nach der Zubereitung gründlich gereinigt werden.

Außerdem müssen Gesicht und Hände gewaschen werden.

Es sind keine Inkompatibilitäten zwischen Inhalt und Behältnis von Vinorelbiln-HAEMATO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und durchsichtigen Glasflaschen, PVC-Beuteln, Vinylacetat-Beuteln oder Infusionssystemen aus PVC bekannt.

Vinorelbiln-HAEMATO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung kann nach Verdünnung mit 20–50 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 50 mg/ml (5 %) Glukoselösung als langsame Bolusinjektion (5–10 Minuten) oder nach Verdünnung mit 125 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 50 mg/ml (5 %) Glukoselösung als Kurzinfusion (20–30 Minuten) verabreicht werden. Nach jeder Verabreichung des Arzneimittels ist die Vene gut mit isotonischer Natriumchloridlösung nachzuspülen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel und alle für die Verdünnung und Verabreichung verwendeten Materialien sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

HAEMATO PHARM AG
Lilienthalstraße 5c
D-12529 Schönefeld

8. Zulassungsnummer(n)

83934.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16.04.2012

10. Stand der Information

04/2012

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin