

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bendarelbis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Vinorelbis (entsprechend 13,85 mg Vinorelbis[(R,R)-tartrat])

Jede 1 ml Durchstechflasche enthält 10 mg Vinorelbis (als Vinorelbis[(R,R)-tartrat])
Jede 5 ml Durchstechflasche enthält 50 mg Vinorelbis (als Vinorelbis[(R,R)-tartrat]).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 3,3 bis 3,8 und einer Osmolarität von etwa 330 mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Vinorelbis ist angezeigt zur 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,

Art und Dauer der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion nach entsprechender Verdünnung.

Bendarelbis sollte in Zusammenarbeit mit einem in der Zytostatika-Therapie erfahrenen Arzt angewendet werden. Die intrathekale Anwendung kann tödlich sein und ist kontraindiziert.

Für Hinweise zur Handhabung und Verdünnung des Produktes vor Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Bendarelbis kann als langsamer Bolus (über 6–10 Minuten) nach Verdünnung in 20–50 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 50 mg/ml (5%ig) Glukoselösung oder als Kurzinfusion (20–30 min) nach Verdünnung mit 125 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 50 mg/ml (5%ig) Glukoselösung gegeben werden. Im Anschluss an die Gabe sollte immer eine Infusion mit mindestens 250 ml physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt werden, um die Vene zu spülen.

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom

Als Monotherapie beträgt die normale Dosis 25–30 mg/m², einmal wöchentlich. Bei einer Polychemotherapie hängt der Anwendungsplan von dem jeweiligen Therapieprotokoll ab. Die normale Dosis (25–30 mg/m²) kann beibehalten werden, bei gleichzeitiger Reduzierung der Anwendungshäufigkeit auf z. B. Tag 1 und 5 alle drei Wochen oder Tag 1 und

8 alle drei Wochen, entsprechend dem verwendeten Protokoll.

Fortgeschrittener oder metastasierender Brustkrebs

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

Die maximal tolerable Dosis pro Gabe: 35,4 mg/m² Körperoberfläche.

Anwendung bei Kindern

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern ist nicht belegt. Die Anwendung bei Kindern wird daher nicht empfohlen.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Vinorelbis ist bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberinsuffizienz unverändert. Dennoch wird als Vorsichtsmaßnahme bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion eine reduzierte Dosis von 20 mg/m² KOF sowie eine engmaschige Kontrolle der hämatologischen Parameter empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Aufgrund der geringen renalen Ausscheidung ist aus pharmakokinetischer Sicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei älteren Patienten

Klinische Erfahrungen zeigten keine relevanten Unterschiede bei älteren Patienten in Bezug auf die Ansprechrate, wenn auch eine höhere Empfindlichkeit bei einigen Patienten nicht ausgeschlossen werden kann. Altersbedingte Änderungen der Pharmakokinetik von Vinorelbis sind nicht bekannt.

4.3 Gegenanzeigen

- Eine intrathekale Gabe ist kontraindiziert.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Vinorelbis oder andere Vincaalkaloide.
- Neutrophile Granulozyten < 1500/mm³ oder schwere, bestehende oder vorangegangene Infektion (innerhalb der letzten 2 Wochen).
- Thrombozytenzahl unter 100.000/mm³
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Schwere Leberfunktionsstörungen, die nicht im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung stehen.
- In Kombination mit einer Gelbfieberimpfung (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Ausschließlich zur intravenösen Anwendung durch einen in der Chemotherapie erfahrenen Arzt.

Während der Behandlung sind engmaschige Untersuchungen zur Kontrolle der hämatologischen Parameter durchzuführen (Bestimmung des Hämoglobinspiegels und der Anzahl von Leukozyten, Neutrophilen und Thrombozyten vor jeder erneuten Infusion), da die Hemmung des hämatopoetischen Systems das Hauptrisiko während der Behandlung mit Vinorelbis darstellt.

Die nicht kumulative Neutropenie mit Nadir zwischen dem Tag 7 und 14 nach der Ver-

abreichung, bei rascher Reversibilität innerhalb von 5–7 Tagen ist die wichtigste dosislimitierende Nebenwirkung. Wenn der Wert der neutrophilen Granulozyten unter 1500/mm³ und/oder der Wert der Thrombozyten unter 100.000/mm³ fällt, sollte die Behandlung bis zur Erholung des Knochenmarks verschoben werden.

Wenn der Patient Anzeichen oder Symptome zeigt, die auf eine Infektion hinweisen, ist eine sofortige Untersuchung angezeigt. Bei japanischen Patienten wurde häufiger über interstitielle Lungenkrankheiten berichtet. Daher sollte diese Patientengruppe besonders aufmerksam überwacht werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8).
- Bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Leberinsuffizienz ändert sich die Pharmakokinetik von Bendarelbis nicht. Für Dosisanpassungen bei diesen speziellen Patientengruppen siehe Abschnitt 4.2.
- Bendarelbis soll nicht gleichzeitig mit einer Strahlentherapie, die die Leber in das Bestrahlungsfeld einschließt, gegeben werden.
- Bendarelbis darf nicht mit den Augen in Kontakt kommen; es besteht das Risiko schwerer Irritationen und sogar das Auftreten von Hornhautulzera, wenn das Arzneimittel unter Druck verspritzt wird. Wenn dies geschieht, spülen Sie das Auge sofort mit physiologischer Kochsalzlösung und kontaktieren Sie den Augenarzt.
- Besondere Vorsicht ist geboten bei der Kombination von Vinorelbis mit starken Inhibitoren oder Induktoren für CYP3A4 (siehe Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen spezifisch für Vinorelbis). Von der Kombination mit Phenytoin wird (wie bei allen Zytostatika) ebenso abgeraten wie mit Itraconazol (wie bei allen Vinca-Alkaloiden).
- Dieses Arzneimittel ist speziell bei gleichzeitiger Anwendung von Gelbfieberimpfstoffen kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen attenuierten Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen.
- Zur Vermeidung des Risikos von Bronchospasmen ist, speziell bei der Kombinationsbehandlung mit Mitomycin C, eine entsprechende Prophylaxe in Betracht zu ziehen. Ambulant therapierte Patienten müssen dahingehend unterrichtet werden, bei Atemnot einen Arzt aufzusuchen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die bei allen zytotoxischen Arzneimitteln auftreten können:

Aufgrund des bei Tumorerkrankungen bestehenden erhöhten Thromboserisikos wird häufig eine Behandlung mit Antikoagulantien durchgeführt. Wenn entschieden wurde, den Patienten mit oralen Antikoagulantien zu behandeln, erfordert die hohe intraindividuelle Variabilität der Koagulationsfähigkeit während der Erkrankung, und die Möglich-

keit einer Wechselwirkung zwischen oralen Antikoagulanzen und krebsbekämpfender Chemotherapie vermehrte Kontrollen der INR (International Normalized Ratio).

- Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert: Die Gelbfieberimpfung ist wegen des möglichen Risikos einer tödlichen systemischen Impferkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

- Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

Die gleichzeitige Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen (außer Gelbfieber) wird wegen des Risikos einer systemischen, möglicherweise tödlich verlaufenden Impferkrankung nicht empfohlen. Dieses Risiko ist erhöht bei Patienten, die bereits durch ihre Grunderkrankung immunsupprimiert sind. Soweit vorhanden, sind inaktivierte Impfstoffe (Poliomyelitis) zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Phenytoin: Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Es besteht das Risiko einer Exazerbation der Krampfanfälle als Folge einer Abnahme der gastrointestinalen Phenytoinresorption oder das Risiko einer Zunahme der Toxizität oder verminderten Wirksamkeit von Vinorelbin infolge eines erhöhten hepatischen Metabolismus durch Phenytoin.

- Gleichzeitige Anwendung sorgfältig abwägen:

Ciclosporin, Tacrolimus: Eine exzessive Immunsuppression mit dem Risiko einer lymphoproliferativen Erkrankung muss in Betracht gezogen werden.

Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinca-Alkaloiden auftreten können:

- Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

Itraconazol: Die gleichzeitige Anwendung wird wegen der erhöhten Neurotoxizität von Vinca-Alkaloiden aufgrund einer Abnahme ihres hepatischen Metabolismus nicht empfohlen.

- Gleichzeitige Anwendung sorgfältig abwägen:

Mitomycin C: Das Risiko des Auftretens von Bronchospasmen und Dyspnoe ist erhöht. In seltenen Fällen wurde das Auftreten einer interstitiellen Pneumonie beobachtet.

Vinca-Alkaloide sind Substrate des P-Glycoproteins. Da keine entsprechenden Studien vorliegen, ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die das gleiche Transportprotein hemmen (z.B. Ritonavir, Clarithromycin, Cyclosporin, Verapamil, Chinidin) oder induzieren (siehe o.g. Auflistung der CYP3A4-Induktoren).

Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinorelbin auftreten können:

Die Kombination von Vinorelbin mit anderen Arzneimitteln mit bekannter Knochenmarktoxizität, erhöht die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von myelosuppressiven Nebenwirkungen.

CYP 3A4 ist das wichtigste am Abbau von Vinorelbin beteiligte Enzym. Die Kombination mit einem starken Inhibitor dieses Iso-Enzyms (wie Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Erythromycin, Clarith-

romycin, Telithromycin, Nefazodon) kann die Plasmaspiegel von Vinorelbin erhöhen. Die Kombination mit starken Induktoren (wie Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin, *Hypericum perforatum*) kann die Plasmakonzentration von Vinorelbin verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Die Kombination von Vinorelbin mit Cisplatin (eine sehr gebräuchliche Kombination) zeigt keine gegenseitigen Wechselwirkungen hinsichtlich der pharmakologischen Parameter über mehrere Behandlungszyklen. Jedoch wird über eine höhere Inzidenz von Granulozytopenie bei Patienten berichtet, die mit einer Kombinationstherapie mit Vinorelbin und Cisplatin behandelt werden, im Vergleich zu Patienten, die Vinorelbin als Monotherapie erhielten.

Daten einer klinischen Phase I-Studie deuten auf eine erhöhte Inzidenz von Grad 3/4 Neutropenien bei intravenöser Gabe von Vinorelbin und Lapatinib hin. In dieser Studie wurde die empfohlene Dosis von Vinorelbin 22,5 mg/m² intravenös an den Tagen 1 und 8 alle 3 Wochen kombiniert mit 1000 mg Lapatinib täglich. Diese Art der Kombination sollte daher mit Vorsicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur unzureichende Daten über eine Anwendung von Vinorelbin bei schwangeren Frauen vor. In Reproduktionsstudien an Tieren zeigte sich Vinorelbin embry- und fetolethal sowie teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Auf Basis der Ergebnisse aus den Tierstudien und des Wirkungsmechanismus des Arzneimittels, besteht ein potentielles Risiko für Missbildungen des Embryos und Fötus. Dieses Arzneimittel sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Patientin die potenziellen Risiken überwiegt. Tritt während der Behandlung dennoch eine Schwangerschaft ein, muss die Patientin über die Risiken für das ungeborene Kind informiert und sorgfältig beobachtet werden. Die Möglichkeit einer genetischen Beratung wird ebenfalls empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Empfängnisverhütung während der Behandlung und bis zu 3 Monate danach anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vinorelbin in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurde der Übergang von Vinorelbin in die Muttermilch nicht untersucht. Da ein Risiko für den Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, muss vor einer Behandlung mit Bendarelbil abgestellt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Vinorelbin kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Vinorelbin behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate (mindestens 3 Monate) danach kein Kind zu zeugen. Es wird empfohlen sich vor Behandlungsbeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit durch die Vinorelbin-

behandlung über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

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

Es wurden keine Untersuchungen zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Basierend auf dem pharmakodynamischen Profil beeinflusst Vinorelbin nicht die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In Anbetracht des Nebenwirkungsprofils von Vinorelbin wird empfohlen, während der Behandlung entsprechende Vorsicht walten zu lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufiger als in Einzelfällen berichteten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde 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 einschließlich Einzelfälle

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepression mit Neutropenie, Anämie, neurologische Störungen, gastrointestinale Toxizität mit Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis und Obstipation, vorübergehende Anstiege von Leberwerten, Alopecie und lokale Phlebitis.

Weitere Nebenwirkungen aus Post-Marketing Erfahrungen wurden – gemäß dem MedDRA Klassifikationssystems mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ – zusätzlich aufgenommen.

Detaillierte Information zu den Nebenwirkungen

Die Schweregrade der Nebenwirkungen wurden gemäß WHO Klassifikation beschrieben (Grad 1 = G1; Grad 2 = G2; Grad 3 = G3; Grad 4 = G4; Grad 1–4 = G1–4; Grad 1–2 = G1–2; Grad 3–4 = G3–4).

Siehe Tabelle auf Seite 3

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Notfallbehandlung

Im Falle einer Überdosierung sind allgemeine symptomatische Maßnahmen notwendig, z. B.:

- fortlaufende Kontrolle der Vitalzeichen und besonders sorgfältige Überwachung des Patienten.
- tägliche Blutbildkontrolle, um die Notwendigkeit von Bluttransfusionen, der Gabe von Wachstumsfaktoren bzw. einer intensivmedizinischen Versorgung rechtzeitig erkennen und das Infektionsrisiko vermindern zu können.

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit der Nebenwirkung					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Bakterielle, virale oder Pilzinfektionen an unterschiedlichen Stellen (Respirations-, Harnwegs-, Gastrointestinaltrakt u. a.) in leichter bis mäßiger Ausprägung und bei entsprechender Behandlung gewöhnlich reversibel	Schwere Sepsis mit sonstigem Organversagen. Septikaemie.		Komplizierte Sepsis, mit möglicherweise tödlichem Ausgang	Neutropenische Sepsis
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Knochenmarkdepression, die hauptsächlich zu einer Neutropenie (G3: 24,3 %, G4: 27,8 %) führt und welche innerhalb von 5 – 7 Tagen reversibel und nicht kumulativ ist. Anämie (G3 – 4: 7,4 %).	Thrombozytopenie (G3 – 4: 2,5 %) kann auftreten, ist aber selten schwer ausgeprägt.				Febrile Neutropenie, Panzytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>						Systemische allergische Reaktionen wie Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock oder anaphylaktoide Reaktionen
<i>Endokrine Erkrankungen</i>						Syndrom der gestörten ADH-Sekretion (SIADH)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>				Schwere Hyponatriämie		Anorexie
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Neurologische Störungen (G3 – 4: 2,7 %) einschließlich Verlust der tiefen Sehnenreflexe. Schwäche in den unteren Extremitäten wurde nach prolongierter Chemotherapie berichtet.		Schwere Parästhesien mit sensorischen und motorischen Symptomen, die jedoch meist reversibel sind.		Guillain-Barré-Syndrom	
<i>Herzerkrankungen</i>				Ischämische Herzerkrankungen (Angina pectoris, Myokardinfarkt), vorübergehende Veränderung des Elektrokardiogramms mit teilweise tödlichem Verlauf.	Tachykardie, Palpitationen und Herzrhythmusstörungen.	
<i>Gefäßerkrankungen</i>			Hypotonie, Hypertonie, Flush und peripheres Kältegefühl	Schwere Hypotonie, Kollaps		

Fortsetzung auf Seite 4

BENDARELBIN 10 mg/ml



Fortsetzung Tabelle

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit der Nebenwirkung					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			Dyspnoe und Bronchospasmus können in Verbindung mit der Bendarelbin-Behandlung, wie auch mit anderen Vinca-Alkaloiden, auftreten.	Interstitielle Lungenerkrankung mit teilweise tödlichem Verlauf.		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Stomatitis (G1–4: 15 % bei Monotherapie). Übelkeit und Erbrechen (G1–2: 30,4 % und G3–4: 2,2 %); eine antiemetische Therapie kann deren Auftreten reduzieren. Obstipation (G3–4: 2,7 % bei Monotherapie), G3–4: 4,1 % bei Kombination mit anderen Chemotherapeutika, die sich selten zu einem paralytischen Ileus entwickelt.	Diarrhöe in gewöhnlich leichter bis mäßiger Ausprägung.		Paralytischer Ileus (siehe auch „Erkrankungen des Nervensystems“); nach Wiederherstellung einer normalen Darmtätigkeit kann die Behandlung fortgesetzt werden. Pankreatitis.		
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Vorübergehende Erhöhung der Leberwerte (G1–2) ohne klinische Symptome (SGOT bei 27,6 % und SGPT bei 29,3 %).					
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Alopezie, normalerweise leicht ausgeprägt (G3–4: 4,1 % bei Monotherapie).			Generalisierte Hautreaktionen, wie Ausschlag, Pruritus und Urticaria		Palmarplantare Erythrodysästhesie
<i>Skelettmuskulatur-Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		Arthralgie einschließlich Kieferschmerzen und Myalgie.				
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Anstieg des Kreatinins				
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Venenreizung. Reaktionen an der Einstichstelle können Erythem, brennenden Schmerz, Venenverfärbung und lokale Phlebitis einschließen (G3–4: 3,7 % unter Monotherapie).	Asthenie, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen an verschiedenen Stellen einschließlich Brust- und Tumorschmerzen.		Lokale Nekrose. Eine exakte Positionierung der Injektionsnadel gefolgt von einer großzügigen Spülung der Vene kann diese Wirkung begrenzen.		

- Maßnahmen zur Vorbeugung und Therapie eines paralytischen Ileus.
- Überwachung des Kreislaufsystems und der Leberfunktion.
- Die Therapie mit Breitbandantibiotika kann im Falle von Komplikationen aufgrund von Infektionen notwendig sein.

Antidote

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vinca-Alkaloide und Analoga
ATC-Code: L01CA04

Vinorelbin ist ein zytostatisches Arzneimittel aus der Familie der Vinca-Alkaloide.

Vinorelbin hemmt die Tubulinpolymerisation und bindet vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli, die axonalen Mikrotubuli werden nur bei hohen Konzentrationen beeinflusst. Die Induktion der Tubulinspiralisierung ist geringer als die unter Vincristin. Vinorelbin blockiert die Mitose in der G2-M-Phase und löst den Zelltod in der Interphase oder bei der nachfolgenden Mitose aus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Gabe ist das Konzentrations-Zeit-Profil im Blut durch eine dreifach exponentielle Eliminationskurve charakterisiert. Die terminale Halbwertszeit beträgt im Durchschnitt 40 Stunden. Die Clearance im Blut ist hoch, nahe am hepatischen Blutfluss und beträgt im Durchschnitt 0,72 l/h/kg (Intervall: 0,32–1,26 l/h/kg), während das Verteilungsvolumen im Steady-State im Durchschnitt 21,2 l/h/kg groß ist und Zeichen einer ausgedehnten Gewebeverteilung aufweist. Es besteht eine schwache Plasmaeiweißbindung (13,5%), aber eine starke Bindung an Blutzellen, speziell an die Blutplättchen (78%). Die pharmakokinetischen Eigenschaften nach intravenöser Gabe von Vinorelbin erwiesen sich bis zu einer Dosierung von 45 mg/m² als linear.

Vinorelbin wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert mit dem Hauptmetaboliten 4-O-Deacetylvinorelbin.

Die renale Ausscheidung ist gering (< 20% der Dosis) und besteht hauptsächlich aus der Ausgangssubstanz.

Die Ausscheidung über die Galle ist der wichtigste Eliminationsweg, sowohl für die Metaboliten als auch für unverändertes Vinorelbin.

Die Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Verteilung von Vinorelbin wurden nicht untersucht, wegen der geringen renalen Ausscheidung ist eine Dosisreduktion jedoch nicht erforderlich.

Bei Patienten mit Lebermetastasen traten Veränderungen der mittleren Vinorelbin-Clearance nur auf, wenn über 75% der Leber betroffen waren. Bei 6 an Krebs erkrankten Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Bilirubin $\leq 2 \times$ UNL und Aminotransferasen $\leq 5 \times$ UNL) die mit bis zu 25 mg/m² behandelt wurden und bei weiteren 8 Krebspatienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin $> 2 \times$ UNL und/oder Aminotransferasen $> 5 \times$ UNL) die mit bis zu 20 mg/m² behandelt wurden; war die mittlere Gesamtclearance in beiden Gruppen ähnlich der bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Diese Daten sind möglicherweise nicht repräsentativ für Patienten mit verminderter Eliminationskapazität; deshalb ist Vorsicht angeraten bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und eine engmaschige Kontrolle der Blutwerte ist erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eine enge Beziehung zwischen der Exposition im Blut und der Reduktion der Leukozyten oder polynukleären Leukozyten wurde nachgewiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

Studien zur akuten und chronischen Toxizität zeigten bei mehreren Tierspezies eine dosisabhängige Myelotoxizität. Diese kann alle Knochenmarkzellen beeinflussen. Gleichzeitig kann eine Atrophie der lymphatischen und der Milzfollikel auftreten. Als mögliches Zeichen einer Hepatotoxizität kann in Tierstudien nach Gaben von hohen Dosen ein Anstieg der Leberenzymwerte auftreten. Bei paravenöser Gabe tritt eine signifikante Histotoxizität auf.

Ein bibliographischer Review zur Verträglichkeit von Vinca-Alkaloiden auf das kardiovaskuläre System zeigt eine niedrige Inzidenz kardialer Ereignisse wie Angina pectoris und Myokardinfarkt. In EKG-Studien an Hunden wurde nach Gabe von Vinorelbin, wie bei anderen Vinca-Alkaloiden, leichte Störungen der Repolarisation im EKG beobachtet. In einer Studie an Primaten, die über 39 Wochen durchgeführt wurde, und bei der Vinorelbin wiederholt angewendet worden war, wurden keine Effekte auf das kardiovaskuläre System beobachtet. Zeichen einer Überdosierung bei den Versuchstieren sind Piloarrektion, Verhaltensanomalien (Erschöpfung, Benommenheit), pulmonale Schäden, Gewichtsverlust und unterschiedliche Grade von Rückenmarkshypoplasie.

Mutagenes und kanzerogenes Potenzial

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 Embryos 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bendarelbis darf nicht mit alkalischen Lösungen verdünnt werden (Gefahr der Ausfällung).

Wegen nicht vorhandener Kompatibilitätsstudien darf das Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis

36 Monate

Haltbarkeit nach Öffnen

Der Inhalt der Durchstechflasche muss unmittelbar nach Anbruch verbraucht werden.

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemisch-physikalische und mikrobiologische Stabilität des Arzneimittels nach Verdünnung mit den empfohlenen Lösungsmitteln wurde für 24 Stunden bei 2–8 °C und bei 25 °C nachgewiesen.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten muss das Arzneimittel unmittelbar nach Verdünnung verbraucht werden.

Andere Lagerzeiten und -bedingungen nach Anbruch liegen in der Verantwortung des Anwenders und sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden betragen und bei

2–8 °C erfolgen, ausgenommen, wenn die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt wurde.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im unversehrten Behältnis

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Durchstechflasche: Klare Glasflaschen (Glastyp I) mit Brombutyl-Gummistopfen und Metallkappe mit roter Polypropylen-scheibe.

5 ml Durchstechflasche: Klare Glasflaschen (Glastyp I) mit Brombutyl-Gummistopfen und Metallkappe mit grüner Polypropylen-scheibe.

Packungsgrößen:

1 × 1 ml Durchstechflasche
10 × 1 ml Durchstechflasche
1 × 5 ml Durchstechflasche
10 × 5 ml Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung von Injektionslösungen zytotoxischer Arzneimittel muss durch speziell ausgebildetes Personal mit Kenntnis der verwendeten Arzneimittel erfolgen, unter Bedingungen, die den Schutz der Umgebung und insbesondere den Schutz des damit befassten Personals gewährleistet. Dies erfordert das Vorhandensein eines für diese Zwecke vorgesehenen Arbeitsplatzes. Es ist verboten, in diesem Bereich zu rauchen, zu essen oder zu trinken.

Dem Personal muss geeignetes Arbeitsmaterial zur Verfügung gestellt werden, insbesondere langärmelige Kittel, Schutzmasken, Kopfbedeckungen, Schutzbrillen, sterile Einmal-Handschuhe, Schutzabdeckung für den Arbeitsplatz, Behälter und Sammelbehälter für Abfall.

Spritzen und Infusionssets sollten vorsichtig aufbewahrt werden, um ein Auslaufen zu vermeiden (die Verwendung eines Luer Lock Systems wird empfohlen).

Verschüttete oder ausgelaufene Flüssigkeit muss aufgewischt werden.

Vorsichtsmaßnahmen müssen ergriffen werden, um eine Exposition des Personals in der Schwangerschaft zu vermeiden.

Jeglicher Augenkontakt muss streng vermieden werden. Nach Augenkontakt ist sofort eine gründliche Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung vorzunehmen. Im Falle von Reizungen sollte ein Augenarzt aufgesucht werden. Im Falle eines Hautkontaktes, ist sofort sorgfältig mit Wasser zu spülen.

Nach der Fertigstellung muss jede exponierte Stelle gründlich gereinigt sowie Hände und Gesicht gewaschen werden.

BENDARELBIN 10 mg/ml



Es besteht keine Inkompatibilität zwischen Bendarelbín, Glasflaschen, PVC-Beuteln; Polyethylenflaschen oder Polypropylenspritzen.

Bendarelbín kann als langsamer Bolus (6–10 min) nach Verdünnung in 20–50 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 50 mg/ml (5%ig) Glukoselösung oder als Kurzinfusion (20–30 min) nach Verdünnung mit 125 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 50 mg/ml (5%ig) Glukoselösung gegeben werden. Im Anschluss an die Gabe sollte immer eine Infusion mit mindestens 250 ml physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt werden, um die Vene zu spülen.

Bendarelbín darf nur intravenös verabreicht werden. Es ist sehr wichtig sicherzustellen, dass die Kanüle sorgfältig in der Vene platziert ist, bevor die Infusion begonnen wird. Gelangt Bendarelbín während der Infusion in das umgebende Gewebe, kann es zu einer starken Reizung kommen. In diesem Fall ist die Infusion zu unterbrechen, die Vene mit Kochsalzlösung zu spülen und die verbleibende Dosis über eine andere Vene zu verabreichen. Im Falle einer Extravasation, können Glucocorticoide intravenös gegeben werden, um das Risiko einer Phlebitis zu verringern.

Exkrement und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching
Tel.: 089/45080878-70
Fax: 089/45080878-80
E-mail: info@bendalis.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

69099.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12.08.2008/12.08.2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt