

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vinorelbin Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vinorelbin 10 mg/ml (als Tartrat)

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Vinorelbin (als Tartrat).

5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 50 mg Vinorelbin (als Tartrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose oder blassgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung von:

- Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (Stadium 3 oder 4).
- Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- oder taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion.

Vinorelbin Hospira sollte in Zusammenarbeit mit einem in der Zytostatika-Therapie erfahrenen Arzt angewendet werden.

Eine intrathekale Anwendung ist kontraindiziert und kann tödlich sein.

Hinweise zur Anwendung und Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Vinorelbin Hospira kann als langsamer Bolus (6–10 Minuten) nach Verdünnung in 20–50 ml 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung oder 50 mg/ml (5%iger) Glucoselösung oder als Kurzinfusion (20–30 min) nach Verdünnung in 125 ml 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 50 mg/ml (5%iger) Glucoselösung gegeben werden. Nach der Gabe ist die Vene immer mit mindestens 250 ml einer isotonischen Infusionslösung zu spülen.

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom:

Als Monotherapie beträgt die normale Dosis 25–30 mg/m² einmal wöchentlich. Im Rahmen der Polychemotherapie kann die normale Dosis mit 25–30 mg/m² 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.

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

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

Anwendung bei älteren Patienten:

Nach den klinischen Erfahrungen liegen keine Anhaltspunkte für signifikante Unterschiede bei älteren Patienten im Hinblick auf die Ansprechraten vor; bei manchen dieser Patienten kann allerdings eine höhere Empfindlichkeit nicht ausgeschlossen werden. Altersbedingte Änderungen der Pharmakokinetik von Vinorelbin sind nicht bekannt.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei Kindern

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

4.3 Gegenanzeigen

- Die intrathekale Gabe ist kontraindiziert.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Vinorelbin oder andere Vinca-Alkaloide sowie gegen die sonstigen Bestandteile.
- Neutrophile Granulozyten < 1.500/mm³ oder schwere bestehende oder vorangegangene Infektion (innerhalb von 2 Wochen).
- Thrombozyten unter 100.000/mm³.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillen ist während der Behandlung mit Vinorelbin zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.6).
- Schwere Leberfunktionsstörungen, die nicht in Zusammenhang mit der Tumorerkrankung stehen.
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine sicheren Verhütungsmaßnahmen treffen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- In Verbindung mit einer Gelbfieberimpfung (siehe Abschnitt 4.5.)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ausschließlich zur intravenösen Anwendung.

Vinorelbin Hospira sollte nur von einem Arzt verabreicht werden, der über Erfahrungen in der Chemotherapie verfügt.

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

- Die nicht kumulative Neutropenie mit Nadir zwischen Tag 7 und 14 bei rascher Reversibilität innerhalb von 5–7 Tagen

ist die wichtigste dosislimitierende Nebenwirkung. Wenn der Wert der neutrophilen Granulozyten unter 1.500/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 Populationen wurde häufiger von interstitiellen Lungenerkrankungen berichtet. Diese spezifische Bevölkerung sollte mit besonderer Aufmerksamkeit beobachtet werden.
- Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8).
- Die klinische Relevanz einer verminderten Eliminationsleistung der Leber für Arzneimittel wurde nicht bestimmt. In einer Pharmakokinetikstudie bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung war die höchste gegebene Dosis 20 mg/m². Daher wird bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz eine reduzierte Dosis von 20 mg/m² sowie eine engmaschige Kontrolle der hämatologischen Parameter empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
- Vinorelbin Hospira sollte nicht gleichzeitig mit einer Strahlentherapie, die die Leber in das Bestrahlungsfeld einschließt, gegeben werden.
- Vinorelbin Hospira darf nicht in Kontakt mit den Augen kommen; es besteht das Risiko schwerer Irritationen und sogar das Auftreten von Hornhautulzera, wenn die Substanz unter Druck verspritzt wird. Sollte dieses passieren, spülen Sie das Auge sofort mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke und kontaktieren Sie den Augenarzt.
- Starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 können die Vinorelbinspiegel beeinflussen, deshalb ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen). Von der Kombination mit Phenytoin wird (wie bei allen Zytostatika) ebenso abgeraten wie von der Kombination mit Itraconazol (wie bei allen Vinca-Alkaloiden).
- Dieses Arzneimittel ist speziell bei gleichzeitiger Anwendung von Gelbfieber-Impfstoff kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen attenuierten Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen.
- Informationen zu Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität siehe Abschnitt 4.6.
- 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.
- Wegen der nur geringen renalen Ausscheidung liegen keine pharmakokinetischen Gründe für eine Dosisreduktion von Vinorelbin Hospira bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor (siehe Abschnitt 4.2).

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: Gelbfieber-Impfstoff: Risiko einer tödlich verlaufenden generalisierten Impferkrankung

- Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen: Attenuierte Lebendimpfstoffe (außer Gelbfieber, siehe „Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert“): Risiko einer möglicherweise tödlich verlaufenden generalisierten Impferkrankung. Das Risiko ist bei Patienten erhöht, die bereits durch ihre Grunderkrankung immungeschwächt sind. Es wird empfohlen, soweit vorhanden (Poliomyelitis), einen inaktivierten Impfstoff zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Phenytoin: Risiko einer Verschlimmerung der Konvulsionen infolge einer reduzierten Absorption des Phenytoins durch das zytotoxische Arzneimittel oder verminderte Wirksamkeit des zytotoxischen Arzneimittels infolge der durch Phenytoin verstärkten hepatischen Metabolisierung.

- Gleichzeitige Anwendung sorgfältig abwägen:

Ciclosporin, Tacrolimus: eine exzessive Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphproliferation muss in Betracht gezogen werden.

Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinca-Alkaloiden auftreten können:

- Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen: Itraconazol: Erhöhte Neurotoxizität der Vinca-Alkaloide aufgrund ihres verlangsamten hepatischen Metabolismus

- Gleichzeitige Anwendung sorgfältig abwägen:

Mitomycin C: das Risiko für Bronchospasmen und Dyspnoe ist erhöht, in seltenen Fällen wurde eine interstitielle Pneumonie beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Da Vinca-Alkaloide bekannte Substrate des P-Glycoproteins sind und hierzu keine spezifischen Studien vorliegen, sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Vinorelbin und starken Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Clarithromycin, Cyclosporin, Verapamil, Chinidin) oder Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Hypericum perforatum) dieses Membrantransporters Vorsicht geübt werden.

Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinorelbin auftreten können:

Die Kombination von Vinorelbin mit anderen Arzneimitteln mit bekannter Knochenmarks-

toxizität kann zur Verstärkung myelosuppressiver Reaktionen führen.

- Da CYP3A4 das wichtigste am Abbau von Vinorelbin beteiligte Enzym ist, kann die Kombination mit einem Wirkstoff, der dieses Isoenzym stark hemmt (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) die Konzentration von Vinorelbin im Blut erhöhen und die Kombination mit einem Wirkstoff, der dieses Isoenzym stark induziert (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Hypericum perforatum) die Konzentration von Vinorelbin im Blut verringern (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Kombination von Vinorelbin und Cisplatin über mehrere Behandlungszyklen zeigt keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Allerdings wurde über eine höhere Inzidenz einer Granulozytopenie bei Patienten berichtet, die eine Kombinationstherapie von Vinorelbin und Cisplatin erhalten, im Vergleich zu Patienten, die eine Monotherapie mit Vinorelbin erhalten.
- 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt nur unzureichende Daten über die Anwendung von Vinorelbin bei schwangeren Frauen. Tierstudien zeigten Embryotoxizität und Teratogenität (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. Vinorelbin sollte daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der individuell erwartete Nutzen überwiegt das mögliche Risiko. Falls eine Schwangerschaft während der Behandlung eintritt, sollte die Patientin über das Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt und sorgfältig überwacht werden. Die Möglichkeit einer genetischen Beratung sollte erwogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vinorelbin in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurde der Übergang von Vinorelbin in die Muttermilch nicht untersucht. Vor Behandlungsbeginn mit Vinorelbin Hospira muss abgestellt werden.

Fertilität

Vinorelbin kann genotoxische Wirkungen haben. Deshalb wird Männern, die mit Vinorelbin behandelt werden, geraten, während und bis zu 6 Monate (Minimum 3 Monate) nach Absetzen kein Kind zu zeugen. Männer sollten sich vor Behandlungsbeginn hinsichtlich einer Konservierung der Spermien

beraten lassen, da die Möglichkeit der irreversiblen Infertilität unter der Therapie mit Vinorelbin besteht.

Frauen im gebärfähigen Alter:

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

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. Basierend auf dem pharmakodynamischen Profil beeinflusst Vinorelbin nicht die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In Betracht des Nebenwirkungsprofils von Vinorelbin wird jedoch empfohlen, unter der Behandlung mit dieser Substanz entsprechende Vorsicht walten zu lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, über die häufiger als in Einzelfällen berichtet wurde, sind nachstehend nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000).

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

Weitere Nebenwirkungen aus den Postmarketing-Erfahrungen werden nach der MedDRA-Klassifikation mit der Häufigkeitsangabe „Nicht bekannt“ zusätzlich aufgeführt.

Detaillierte Angaben zu den Nebenwirkungen:

Die Nebenwirkungen werden nach der WHO-Klassifikation eingestuft (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).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

- | | |
|----------------|---|
| Häufig: | Virale, bakterielle, oder Pilz-Infektionen an unterschiedlichen Stellen (Respirations-, Harnwegs-, GI-Trakt u. a.) in leichter bis mäßiger Ausprägung und bei entsprechender Behandlung gewöhnlich reversibel |
| Gelegentlich: | Schwere Sepsis mit sonstigem Organversagen Septikämie |
| Sehr selten: | Komplizierte Septikämie mit möglicherweise tödlichem Verlauf |
| Nicht bekannt: | Neutropenische Sepsis |

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr häufig: Knochenmarksdepression, die überwiegend zu einer Neutropenie führt (3. Grades: 24,3 % und 4. Grades: 27,8 % bei Monotherapie) und welche innerhalb von 5 bis 7 Tagen reversibel und nicht kumulativ ist.

Häufig: Anämie (3.–4. Grades: 7,4 %) Thrombozytopenie (3.–4. Grades: 2,5 %) kann auftreten, ist aber selten mit schwerem Verlauf

Nicht bekannt: Febrile Neutropenie, Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems:

Häufig: Allergische Reaktionen (Hautreaktionen, Respirationsstörungen).

Nicht bekannt: Systemische allergische Reaktionen wie Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock oder anaphylaktoide Reaktionen

Endokrine Erkrankungen:

Nicht bekannt: Syndrom der gestörten ADH-Sekretion (SIADH)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Selten: Schwere Hyponatriämie

Nicht bekannt: Anorexie

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Neurologische Störungen (G3–4: 2,7 %) einschließlich Verlust der tiefen Sehnenreflexe. Schwäche der unteren Extremitäten wurde nach einer prolongierten Chemotherapie berichtet.

Gelegentlich: Schwere Parästhesien mit sensorischen und motorischen Symptomen treten sporadisch auf.

Diese Wirkungen sind meist reversibel.

Herzerkrankungen:

Selten: Kardiale Ischämien (Angina Pectoris, Myokardinfarkt, manchmal tödlich)

Sehr selten: Tachykardie, Palpitationen und Herzrhythmusstörungen

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Hypotonie, Hypertonie, Flush und Kälte der Extremitäten

Selten: Schwere Hypotonie, Kollaps

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Dyspnoe und Bronchospasmen können unter Vinorelbin auftreten.

Selten: Interstitielle Lungenerkrankung (manchmal tödlich) wurde insbesondere bei Patienten berichtet, die Vinorelbin in Kombination mit Mitomycin erhielten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Stomatitis (G1–4: 15 % bei Vinorelbin-Monotherapie) Übelkeit und Erbrechen (G1–4: 30,4 % und G3–4:

2,2 %). Eine anti-emetische Therapie kann das Auftreten reduzieren.

Obstipation ist das Hauptsymptom (G3–4: 2,7 % bei Monotherapie; G3–4: 4,1 % bei Kombinationstherapie mit weiteren Chemotherapeutika), die sich selten zu einem paralytischen Ileus entwickelt.

Häufig: Eine leichte bis mittelschwere Diarrhöe kann auftreten.

Selten: Paralytischer Ileus; die Behandlung kann nach Wiederherstellung der normalen Darmtätigkeit wieder aufgenommen werden. Pankreatitis wurde beobachtet.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Sehr häufig: Vorübergehende Erhöhung der Leberfunktionswerte (G1–2) ohne klinische Symptome (SGOT: 27,6 % und SGPT: 29,3 %)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig: Alopezie (G3–4: 4,1 % bei Vinorelbin-Monotherapie), die für gewöhnlich leicht verläuft.

Selten: Generalisierte Hautreaktionen wurden unter Vinorelbin berichtet.

Nicht bekannt: Palmoplantares Erythrodysästhesie-Syndrom

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Arthralgien einschließlich Kieferschmerzen und Myalgien.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle wie Erytheme, brennende Schmerzen, Verfärbung der Vene und lokale Phlebitis (G3–4: 3,7 % unter Vinorelbin-Monotherapie)

Häufig: Asthenie, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen an verschiedenen Stellen einschließlich thorakaler und Tumorschmerzen wurden bei Patienten unter Vinorelbin-Therapie beobachtet.

Selten: Lokale Nekrose an der Injektionsstelle wurde beschrieben. Durch exaktes Positionieren der Injektionsnadel oder des Katheters und einer Bolus Injektion sowie guter Nachspülung der Vene kann diese Wirkung begrenzt werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,

jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
Symptome

Überdosierungen können eine schwere Knochenmarksuppression mit Fieber und Infektion hervorrufen; auch wurde über paralytischen Ileus berichtet.

Antidot

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Verfahren im Notfall

Da es kein spezifisches Antidot für intravenös gegebenes Vinorelbin gibt, sind im Falle einer Überdosierung symptomatische Maßnahmen erforderlich, z. B.:

- kontinuierliche Prüfung der Vitalfunktionen und sorgfältige Überwachung des Patienten
- tägliche Blutbildkontrollen zur Erkennung der Notwendigkeit von Bluttransfusionen und Gabe von Wachstumsfaktoren, sowie zur Erkennung der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung und zur Verminderung des Infektionsrisikos
- Maßnahmen zur Prophylaxe oder Therapie eines paralytischen Ileus
- Überwachung des Kreislaufes und der Leberfunktion
- die Therapie mit Breitbandantibiotika kann im Falle von Komplikationen aufgrund von Infektionen notwendig sein

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel (Vinca-Alkaloide), ATC-Code: L01CA04

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vinorelbin 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).

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 im G2-M-Stadium und löst den Zelltod in der Interphase oder der nachfolgenden Mitose aus.

Vinorelbin Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Gabe ist das Konzentrations-Zeitprofil im Blut durch eine dreifach exponentielle Eliminationskurve charakterisiert. Die terminale Halbwertszeit beträgt im Durchschnitt 40 Stunden. Die Clearance im Blut ist hoch und 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 mit im Durchschnitt 21,2 l/kg groß ist und Zeichen einer ausgedehnten Gewebeverteilung aufweist.

Es besteht eine schwache Plasmaeiweißbindung (13,5 %), jedoch eine starke Bindung an Blutzellen, speziell an die Plättchen (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 das unveränderte 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 erst auf, wenn mehr als 75 % der Leber befallen waren. Bei 6 an Krebs erkrankten Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Bilirubin $\leq 2 \times$ obere Normgrenze und Aminotransferasen $\leq 5 \times$ obere Normgrenze), die mit bis zu 25 mg/m² behandelt wurden, und bei 8 weiteren an Krebs erkrankten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin $> 2 \times$ obere Normgrenze und/oder Aminotransferasen $> 5 \times$ obere Normgrenze), 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 jedoch nicht repräsentativ für Patienten mit verminderter Eliminationskapazität der Leber für Arzneimittel, daher wird bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz eine reduzierte Dosis sowie eine engmaschige Kontrolle der Blutwerte empfohlen (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

Mutagenes und karzinogenes Potential: In Tierstudien rief Vinorelbin Aneuploidie und Polyploidie hervor. Es ist anzunehmen, dass Vinorelbin auch bei Menschen genotoxische Wirkungen verursachen kann (Induktion von Aneuploidie und Polyploidie). Die Ergebnisse zum karzinogenen Potenzial bei

Mäusen und Ratten waren negativ, jedoch wurden nur niedrige Dosen untersucht.

Reproduktions-Toxizitäts-Studien:

In Tierstudien wurden Auswirkungen auf die Reproduktion gesehen, jedoch in subtherapeutischen Dosen. Embryo- und Fetotoxizität wurden gesehen wie eine intrauterine Wachstumsverzögerung und eine verspätete Ossifikation. Teratogenität (Fusion der Wirbelkörper, fehlende Rippen) wurden bei mütterlicherseits toxischen Dosen beobachtet. Zusätzlich waren die Spermatogenese sowie die Sekretion der Prostata und der Samenbläschen herabgesetzt, die Fruchtbarkeit bei Ratten jedoch nicht vermindert.

Sicherheitspharmakologie:

An Hunden und Affen durchgeführte Studien zur pharmakologischen Sicherheit ergaben keine Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

- Vinorelbin Hospira darf nicht mit alkalischen Lösungen verdünnt werden (Gefahr der Ausfällung).
- Vinorelbin Hospira darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Originalverpackung: 2 Jahre

Haltbarkeit nach Verdünnung:

Nach Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 50 mg/ml (5%iger) Glucoselösung wurde die chemische und physikalische Stabilität für die verdünnte Lösung unter Anwendung in PVC-Beuteln und Polypropylen-Spritzen für 8 Tage bei 2°C–8°C unter Lichtschutz gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Falls sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Aufbewahrung unter Anwendung und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2°C–8°C betragen soll, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglas Typ I Durchstechflasche mit Butylstopfen, mit oder ohne schützender Plastikummhüllung (ONCO-TAIN®).

Packungsgrößen: 1 ml, 10 × 1 ml, 5 ml und 10 × 5 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nur ausgebildetes Personal sollte die Zubereitung und Verabreichung von Vinorelbin Hospira durchführen. Geeignete Schutzausrüstung, Augenschutz, Einmalhandschuhe, Gesichtsmaske und Einmalschürze müssen getragen werden.

Verschüttete oder ausgelaufene Flüssigkeit muss aufgewischt werden.

Jeder Augenkontakt muss streng vermieden werden. Eine sofortige Augenspülung mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke ist durchzuführen, falls irgendein Kontakt stattgefunden hat.

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

Es gibt keine Inkompatibilitäten zwischen Vinorelbin Hospira und Klarglas-Durchstechflaschen, PVC- oder Vinylacetat-Beuteln oder Infusionssystemen mit PVC-Schläuchen.

Vinorelbin Hospira kann als langsamer Bolus (6–10 Minuten) nach Verdünnung in 20–50 ml 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 50 mg/ml (5%iger) Glucoselösung oder als Kurzinfusion (20–30 Minuten) nach Verdünnung mit 125 ml 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 50 mg/ml (5%iger) Glucoselösung gegeben werden. Im Anschluss an die Gabe sollte immer eine Spülung der Vene mit mindestens 250 ml einer isotonischen Infusionslösung durchgeführt werden.

Vinorelbin Hospira darf nur intravenös gegeben werden. Es ist unbedingt sicherzustellen, dass die Kanüle sorgfältig in der Vene platziert ist, bevor die Infusion begonnen wird. Ein Austritt von Vinorelbin Hospira während der intravenösen Anwendung in das umgebende Gewebe kann eine beträchtliche lokale Reizung hervorrufen. In diesem Fall muss die Infusion beendet, die Vene mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke gespült und der Rest der Dosis über eine andere Vene verabreicht werden. Im Falle einer Extravasation können Glucocorticoide intravenös gegeben werden, um das Risiko einer Phlebitis zu verringern.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hospira Deutschland GmbH
Rablstraße 24
81669 München
Deutschland

Telefon: + 49 (0) 89 43 77 77-0
Telefax: + 49 (0) 89 43 77 77-29
E-Mail: info.de@hospira.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

65250.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung

06. Juli 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung

15. April 2011

10. STAND DER INFORMATION

06.2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt