

**Vinorelbin onkovis 10 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vinorelbin onkovis 10 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vinorelbin 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

Ausschließlich zur intravenösen Anwendung nach angemessener Verdünnung.

Intrathekale Verabreichung
ist kontraindiziert und kann einen fatale Ausgang haben.

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

Vinorelbin onkovis sollte in Zusammenarbeit mit einem in der Zytostatika-Therapie erfahrenem Arzt angewendet werden.

Anwendung bei Erwachsenen

Vinorelbin onkovis kann als langsamer Bolus (6 – 10 min) nach Verdünnung in 20 – 50 ml 0,9%-iger (9mg/ml) Natriumchloridlösung zur Injektion oder 5%ig-iger (50 mg/ml) Glukoselösung zur Injektion oder als Kurzinfusion (20 – 30 min) nach Verdünnung mit 125 ml 0,9%-iger (9mg/ml) Natriumchloridlösung zur Injektion oder 5%ig-iger (50 mg/ml) Glukoselösung zur Injektion gegeben

werden. Im Anschluss an die Gabe sollte immer eine Infusion mit mindestens 250 ml 0,9%-iger (9mg/ml) Natriumchloridlösung zur Injektion 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 älteren Patienten

Nach den klinischen Erfahrungen liegen keine Anhaltspunkte für signifikante Unterschiede bei älteren Patienten im Hinblick auf die Ansprechrate 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 Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Vinorelbin ist bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Leberinsuffizienz nicht verändert. Trotzdem wird bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion als Vorsichtsmaßnahme eine Reduktion der Dosis auf 20 mg/m² sowie eine sorgfältige Überwachung der hämatologischen Parameter empfohlen. (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Aufgrund der lediglich geringfügigen renalen Ausscheidung besteht bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine pharmakokinetisch begründete Notwendigkeit für eine Reduktion der Vinorelbin-Dosis.

Anwendung bei Kindern

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

4.3 Gegenanzeigen

- Eine intrathekale Gabe ist kontraindiziert.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Vinorelbin, andere Vincaalkaloide oder einen der sonstigen bestandteile.
- Neutrophile Granulozytenzahl < 1500/mm³ oder schwere, bestehende oder vorangegangene Infektion (innerhalb der letzten 2 Wochen).
- Thrombozytenzahl unter 100.000/mm³
- Schwangerschaft
- Stillen ist während der Behandlung mit Vinorelbin zu unterbrechen (siehe 4.6).
- Schwere Leberfunktionsstörungen, die nicht im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung stehen.
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine sicheren Verhütungsmaßnahmen treffen (siehe 4.4 und 4.6).
- In Kombination mit einer Gelbfieberimpfung (siehe 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ausschließlich zur intravenösen Anwendung. Vinorelbin onkovois sollte unter Aufsicht eines in der Anwendung von Chemotherapien erfahrenen Arztes verabreicht werden.

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 Vinorelbin darstellt.

Die nicht kumulative Neutropenie mit Nadir zwischen dem Tag 7 und 14 nach der Verabreichung, bei rascher Reversibilität innerhalb von 5 – 7 Tagen ist die wichtigste dosislimitierende Nebenwirkung. Wenn der Wert der neutrophilen Granulozyten unter $1500/\text{mm}^3$ und/oder der Wert der Thrombozyten unter $100.000/\text{mm}^3$ 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.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8).

Die klinische Relevanz einer verminderten Eliminationsleistung der Leber für Arzneimittel wurde nicht bestimmt. Daher kann keine genaue Dosisempfehlung gegeben werden. Jedoch betrug in der Pharmakokinetikstudie bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung die höchste gegebene Dosis $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Vorsicht geboten und eine engmaschige Kontrolle der hämatologischen Parameter erforderlich. Eine Dosisreduktion kann ebenfalls erforderlich sein (s. Abschnitt 4.2 und 4.3).

Eine Behandlung mit Vinorelbin onkovis soll nicht gleichzeitig mit einer Strahlentherapie, die die Leber in das Bestrahlungsfeld einschließt, gegeben werden.

Vinorelbin onkovis 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 solches geschieht, spülen Sie das Auge sofort mit physiologischer Kochsalzlösung und kontaktieren Sie den Augenarzt.

Dieses Arzneimittel wird insbesondere mit Gelbfieber-Impfstoff und in Kombination mit attenuierten Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

Starke Inhibitoren oder Induktoren für CYP3A4 können die Vinorelbinspiegel beeinflussen, deshalb ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5, Vinorelbin-spezifische Wechselwirkungen), und in Kombination mit Phenytoin (wie alle Zytostatika) sowie mit Itraconazol (wie alle Vinca-Alkaloide) 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 geringen renalen Ausscheidung liegen keine pharmakokinetischen Gründe für eine Dosisreduktion bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor, siehe Abschnitt 4.2.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für alle Zytostatika geltende Wechselwirkungen

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, der Überwachung des INR-Werts (International Normalized Ratio) besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

Gelbfieber-Impfstoff: Risiko einer tödlich verlaufenden Impfkrankheit (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

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

Phenytoin: Risiko einer erneuten Verschlimmerung der Konvulsionen, da die Absorption des Phenytoin-Abbaus durch das zytotoxische Arzneimittel vermindert wird. Zudem kann das zytotoxische Arzneimittel unwirksam werden, da der hepatische Metabolismus von Phenytoin ansteigt.

Gleichzeitige Anwendung möglich

Ciclosporin, Tacrolimus: Exzessive Immundepression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation.

Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinca-Alkaloiden auftreten

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Itraconazol: Neurotoxizität der Vinca-Alkaloide steigt aufgrund ihres verlangsamten hepatischen Metabolismus an.

Gleichzeitige Anwendung möglich

Mitomycin C: Risiko von Bronchospasmen und Dyspnoe erhöht, in seltenen Fällen wurde eine interstitielle Pneumonitis beobachtet.

Da Vinca-Alkaloide bekannte Substrate für P-Glykoprotein sind, und bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die das gleiche Transportprotein hemmen, ist Vorsicht geboten.

Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinorelbin auftreten

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 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).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie mit Vinorelbin eine sichere Kontrazeption durchführen.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Männern, die mit Vinorelbin behandelt werden wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie und bis zu 3 Monate danach eine sichere Kontrazeption durchführen und müssen bei Eintritt einer Schwangerschaft ihren Arzt informieren.

Schwangerschaft

Es wird angenommen, dass Vinorelbin bei Einnahme während der Schwangerschaft schwere Geburtsfehler verursachen kann (siehe Abschnitt 5.3). Vinorelbin onkovis ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen. Tritt während der Behandlung mit Vinorelbin eine Schwangerschaft ein, so sollte die Möglichkeit einer genetischen Beratung angeboten werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vinorelbin in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Vinorelbin in die Muttermilch wurde in Tierstudien nicht untersucht. Ein Risiko für den Säugling kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Vor einer Behandlung mit Vinorelbin onkovis ist daher abzustillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Männern, die mit Vinorelbin behandelt werden, wird 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 Vinorelbinbehandlung 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 die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht. Bei Patienten, die mit Vinorelbin behandelt werden, ist wegen möglicher Nebenwirkungen jedoch Vorsicht ratsam.

4.8 Nebenwirkungen

Die in mehr als Einzelfällen beobachteten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit 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).

Weitere nach Markteinführung beobachtete Nebenwirkungen wurden entsprechend der MedDRA-Konvention mit der Häufigkeit *nicht bekannt* ergänzt.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepression mit Neutropenie, Anämie, neurologische Störungen, gastrointestinale Toxizität mit Übelkeit, Erbrechen, Stomatidis und Obstipation. Vorübergehender Anstieg der Leberwerte, Alopezie und lokale Phlebitis.

Detaillierte Nebenwirkungsinformation: Die Reaktionen nach 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).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Bakterielle, viroale oder durch Pilze verursachte Infektionen, an verschiedenen Stellen lokalisiert (respiratorisch, gastrointestinal, Harnwege)(G1 – 4), leicht bis mäßig und normalerweise bei entsprechender Behandlung reversibel.

Gelegentlich: Schwere Sepsis mit anderen Viszeralstörungen.
Septikämie.

Sehr selten: Septikämie mit Komplikationen und manchmal tödlichem Ausgang.

Nicht bekannt: Neutropenische Sepsis mit potenziell tödlichem Ausgang.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Knochenmarkdepression, die vorwiegend zu einer Neutropenie führt (G3: 24,3 %; G4: 27,8 %), innerhalb von 5 – 7 Tagen reversibel und in der Zeit nicht kumulativ.
Anämie (G3 – 4: 7,4 %).

Häufig: Thrombozytopenie (G3 – 4: 2,5 %).

Nicht bekannt: Febrile Neutropenie.

Erkrankungen des Immunsystems

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: Neurosensorische Störungen (G3 – 4: 2,7 %) einschließlich des Verlustes der tiefen Sehnenreflexe.

Nach längerdauernder Chemotherapie wurde über Schwäche der unteren Extremitäten berichtet.

Gelegentlich: Schwere Parästhesien mit sensorischen und motorischen Symptomen sind nicht häufig.

Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen reversibel.

Sehr selten: Barré-Syndrom:

Herzerkrankungen

Selten: Kardiale Ischämien (Angina pectoris und/oder reversible EKG-Veränderungen, Myokardinfarkt).

Sehr selten: Tachykardie, Palpitationen und Herzrhythmusstörungen.

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie.

Hypertonie.

Flushs und peripheres Kältegefühl.

Selten: Schwere Hypotonie, Kollaps.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe und Bronchospasmen können wie mit anderen Vinca-Alkaloiden im Zusammenhang mit einer Vinorelbin-Behandlung auftreten.

Selten: Interstitielle Pneumonien wurde insbesondere bei Patienten berichtet, die mit Vinorelbin in Kombination mit Mitomycin behandelt wurden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Stomatitis (G1 – 4: 15 % mit Vinorelbin als Monotherapie).

Übelkeit und Erbrechen (G1– 2: 30,4 % und G 3 – 4: 2,2 %). Eine antiemetische Behandlung kann deren Auftreten reduzieren.

Hauptsymptom ist Obstipation (G3 – 4: 2,7 %), die selten bis zum paralytischen Ileus fortschreiten kann, mit Vinorelbin als Monotherapie und (G3 – 4: 4,1 %) mit Vinorelbin in Kombination mit anderen Chemotherapeutika.

Ösophagitis.

Häufig: Normalerweise leichte bis mäßige Diarrhoe kann auftreten.

Selten: Paralytischer Ileus; die Behandlung kann nach Wiederherstellung der normalen Darmmotilität wieder aufgenommen werden.

Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Vorübergehender Anstieg der Leberenzymwerte (G1– 2) ohne klinische Symptome wurden berichtet (SGOT bei 27,6 % und SGPT bei 29,3 %)..

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Eine normalerweise leichte Alopezie kann auftreten (G3 – 4: 4,1 % bei Vinorelbin als Monotherapie).

Selten: Generalisierte Hautreaktionen (wie Rash, Pruritus, Urtikaria) wurden mit Vinorelbin berichtet.

Nicht bekannt: Ertheme an Händen und Füßen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Myalgie.
Arthralgie einschließlich Kieferschmerzen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Erhöhte Kreatininwerte.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle können Erytheme, brennende Schmerzen, Venenverfärbung und lokale Phlebitis umfassen (G3 – 4: 3,7 % bei Vinorelbin als Monotherapie).

Häufig: Asthenie.
Erschöpfung.
Fieber.

Schmerzen unterschiedlicher Lokalisation einschließlich Brustschmerzen und Tumorschmerzen wurden bei Patienten unter Vinorelbintherapie beobachtet.
Selten: Lokale Nekrose wurde beobachtet. Eine korrekte Positionierung der Injektionsnadel oder des Katheters sowie der Bolusinjektion gefolgt von einer freien Venenspülung kann diese Effekte minimieren.

Wie andere Vinca-Alkaloide hat Vinorelbin eine mäßige Blasen ziehende Kraft.

4.9 Überdosierung

Überdosierungen können eine schwere Knochenmarksdepression mit Fieber und Infektionen hervorrufen, ebenso wurde über paralytischen Ileus berichtet. Eine symptomatische Therapie mit Bluttransfusion und Breitbandantibiotika wird empfohlen. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Da es kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit intravenös gegebenem Vinorelbin gibt, sind im Falle einer Überdosierung 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.
- 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.

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 ≤ 2 x UNL und Aminotransferasen ≤ 5 x UNL) die mit bis zu 25 mg/m² behandelt wurden und bei weiteren 8 Krebspatienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 2 x UNL und/oder Aminotransferasen > 5 x UNL) die mit bis zu 20mg/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

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 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

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Vinorelbin onkovis 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

3 Jahre

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 Bromobutyl-Gummistopfen und Metallkappe mit Polypropylenscheibe. Die Durchstechflasche ist mit oder ohne Plastikschutzhülle verpackt.

5 ml Durchstechflasche: Klare Glasflaschen (Glastyp I) mit Bromobutyl-Gummistopfen und Metallkappe mit Polypropylenscheibe. Die Durchstechflasche ist mit oder ohne Plastikschutzhülle verpackt.

Packungsgrößen:

- 1 x 1 ml Durchstechflasche (N1)
- 10 x 1 ml Durchstechflasche (N1)
- 1 x 5 ml Durchstechflasche (N1)
- 10 x 5 ml Durchstechflasche (N1)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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 Sammelbehältnisse 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.

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

Vinorelbin onkovis kann als langsamer Bolus (6 – 10 min) nach Verdünnung in 20 – 50 ml 0,9%-iger (9mg/ml) Natriumchloridlösung zur Injektion oder 5%-iger (50 mg/ml) Glukoselösung zur Injektion oder als Kurzinfusion (20 – 30 min) nach Verdünnung mit 125 ml 0,9%-iger (9mg/ml) Natriumchloridlösung zur Injektion oder 5%-iger (50 mg/ml) Glukoselösung zur Injektion gegeben werden. Im Anschluss an die Gabe sollte immer eine Infusion mit mindestens 250 ml 0,9%-iger (9mg/ml) Natriumchloridlösung zur Injektion durchgeführt werden, um die Vene zu spülen.

Vinorelbin onkovis 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 Vinorelbin onkovis 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.

Exkrememente und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

onkovis GmbH

Grube 45
82377 Penzberg
Tel: +49 8856 901 748 12
Fax: +49 8856 901 748 18
E-Mail: info@onkovis.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

87139.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10.09.2012

10. STAND DER INFORMATION

September 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig