

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vinorelbin Accord 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Vinorelbin (als Vinorelbinbis[(R,R)-tartrat])

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Klare, farblose bis blassgelbe Lösung, frei von sichtbaren Partikeln. Der pH-Wert liegt bei 3,0 bis 4,0 und die Osmolarität im Bereich von etwa 30 bis 40 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vinorelbin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung:

- 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.
- von nicht kleinzelligem Lungenkrebs (Stadium 3 oder 4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vinorelbin muss unter Überwachung durch einen Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Zytostatika verabreicht werden.

Dosierung

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
Als Monotherapie beträgt die normale Dosis 25-30 mg/m² einmal wöchentlich. Bei einer Kombinationschemotherapie wird die übliche Dosis (25-30 mg/m²) normalerweise beibehalten 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.

Metastasiertes Mammakarzinom

Die übliche Dosis beträgt 25-30 mg/m² einmal wöchentlich.

Maximal tolerable Dosis pro Gabe: 35,4 mg/m² Körperoberfläche.
Maximale Gesamtdosis pro Gabe: 60 mg.

Ältere 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 (siehe Abschnitt 5.2).

Dosisänderungen

Die Metabolisierung und Clearance von Vinorelbin erfolgen größtenteils hepatisch: Nur 18,5 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Es ist keine prospektive Studie verfügbar, die den Einfluss einer veränderten Wirkstoffmetabolisierung auf die pharmakodynamische Wirkung untersucht. Daher können keine Empfehlungen für eine Reduktion der Vinorelbin-Dosis bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion gegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Vinorelbin ist bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberinsuffizienz nicht verändert. Dennoch werden 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).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung. Ausschließlich zur intravenösen Injektion über eine Infusionsleitung nach korrekter Verdünnung.

Die intrathekale Verabreichung ist kontraindiziert.

Anweisungen zur Verdünnung des Präparats vor Anwendung sowie weitere Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Vinorelbin Accord kann als langsamer Bolus (6-10 min) nach Verdünnung in 20-50 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glukoselösung oder als Kurzinfusion (20-30 min) nach Verdünnung in 125 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glukoselösung gegeben werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Die intrathekale Verabreichung ist kontraindiziert.
- Überempfindlichkeit gegen Vinorelbin, andere Vinca-Alkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anzahl der neutrophilen Granulozyten < 1.500/mm³ oder schwere, bestehende oder vorangegangene Infektion (innerhalb der letzten 2 Wochen).
- Thrombozytenzahl < 100.000/mm³.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine sicheren Verhütungsmaßnahmen treffen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Vinorelbin Accord muss unter Überwachung durch einen Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Zytostatika verabreicht werden.

Vinorelbin Accord ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt.

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 dosislimitierende Nebenwirkung ist meistens eine Neutropenie. Dieser Effekt ist nicht kumulativ, mit Nadir zwischen Tag 7 und 14 nach der Gabe und rascher Reversibilität innerhalb von 5-7 Tagen. Wenn die Anzahl der neutrophilen Granulozyten unter 1.500/mm³ und/oder die Anzahl 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.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Pharmakokinetik von Vinorelbin ist bei Patienten mit mittlerem oder schwerem Leberversagen nicht verändert. Zur Dosisanpassung bei diesen speziellen Patientengruppen siehe Abschnitt 4.2.

Aufgrund der geringen renalen Clearance besteht aus pharmakokinetischen Gründen keine Notwendigkeit, die Dosis von Vinorelbin Accord bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu reduzieren. Siehe Abschnitt 4.2.

Vinorelbin Accord darf nicht gegeben werden, wenn gleichzeitig eine Strahlentherapie durchgeführt wird, bei der die Leber im Bestrahlungsfeld liegt.

Bei Impfung mit Gelbfieberimpfstoff ist dieses Arzneimittel streng kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung anderer attenuierter Lebendimpfstoffe wird nicht empfohlen. Bei Anwendung von Vinorelbin Accord und starken CYP3A4-Induktoren ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinorelbin auftreten“). Die gleichzeitige Anwendung von Phenytoin (und allen anderen Zytostatika) und Itraconazol (und allen anderen Vinca-Alkaloiden) wird nicht empfohlen.

Jeglicher Augenkontakt muss streng vermieden werden: Es besteht das Risiko schwerer Reizungen bis hin zu Hornhautulzerationen, wenn das Arzneimittel unter Druck versprüht wird. Bei jeglichem Augenkontakt ist das betroffene Auge unverzüglich mit 0,9%iger (9 mg/ml) physiologischer

Kochsalzlösung auszuwaschen und ein Augenarzt aufzusuchen. Zur Reduzierung des Risikos von Bronchospasmen ist speziell bei einer Kombinationsbehandlung mit Mitomycin C eine entsprechende Prophylaxe in Betracht zu ziehen. Ambulant therapierte Patienten müssen angewiesen werden, bei Atemnot einen Arzt aufzusuchen.

Bei japanischen Populationen wurde häufiger von interstitiellen Lungenerkrankungen berichtet. Diese spezifische Bevölkerung sollte mit besonderer Aufmerksamkeit beobachtet werden.

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 die Häufigkeit der Kontrolle des INR-Werts (International Normalized Ratio) im Falle einer Behandlung mit oralen Blutgerinnungshemmern erhöht 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 in diesem Fall empfohlen, soweit vorhanden, einen inaktivierten Impfstoff zu verwenden (Polio-myelitis). Siehe Abschnitt 4.4.

Phenytoin: Risiko einer erhöhten Krampfneigung, da die Phenytoin-Aufnahme über den Gastrointestinaltrakt durch das Zytostatikum vermindert wird. Darüber hinaus besteht das Risiko einer erhöhten Toxizität oder verminderten Wirksamkeit des Zytostatikums aufgrund der durch Phenytoin verstärkten hepatischen Metabolisierung.

Gleichzeitige Anwendung sorgfältig abwägen:

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

Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinca-Alkaloiden auftreten:

- Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Itraconazol: Erhöhte Neurotoxizität der Vinca-Alkaloide durch Herabsetzung des hepatischen Metabolismus.

- Gleichzeitige Anwendung sorgfältig abwägen:

Mitomycin C: Erhöhtes Risiko von Bronchospasmen und Dyspnoe, in seltenen Fällen wurde eine interstitielle Pneumonitis beobachtet. Vorsicht ist erforderlich, wenn Vinorelbin Accord mit starken Modulatoren des Membrantransporters P-Glykoprotein angewendet wird, da Vinca-Alkaloide Substrate des P-Glykoproteins sind und keine speziellen Studien durchgeführt wurden. Die gleichzeitige Anwendung von Hemmern (z. B. Ritonavir, Clarithromycin, Ciclosporin, Verapamil, Chinidin) oder Induktoren dieses Transportproteins (siehe Auflistung der CYP3A4-Induktoren) kann die Konzentration von Vinorelbin beeinflussen.

Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinorelbin auftreten

Die Kombination von Vinorelbin mit anderen Arzneimitteln mit bekannter Knochenmarktoxizität kann die Nebenwirkungen der Myelosuppressiva verstärken. CYP 3A4 ist das wichtigste am Abbau von Vinorelbin beteiligte Enzym und die Kombination mit starken Hemmern dieses Isoenzym (wie z.B. Ketoconazol, Itraconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) kann die Serumkonzentration von Vinorelbin erhöhen. Die Kombination mit starken Induktoren dieses Isoenzym (wie z.B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut) kann die Serumkonzentration von Vinorelbin reduzieren. Die Kombination von Vinorelbin Accord und Cisplatin über mehrere Behandlungszyklen zeigt keine Wechselwirkungen hinsichtlich der pharmakologischen Parameter. Allerdings ist die Inzidenz einer Granulozytopenie bei kombinierter Anwendung von Cisplatin und Vinorelbin Accord höher als bei einer Monotherapie mit Vinorelbin Accord.

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 ist mit Vorsicht anzuwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Vinorelbin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Embryotoxizität und Teratogenität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auf Grundlage der Ergebnisse aus Tierstudien und der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels wird angenommen, dass Vinorelbin bei Anwendung während der Schwangerschaft schwere Geburtsfehler verursachen kann. Vinorelbin Accord ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen dürfen während der Behandlung mit Vinorelbin nicht schwanger werden.

Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine ärztliche Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko schädigender Wirkungen für das Kind erfolgen.

Tritt während der Behandlung mit Vinorelbin Accord eine Schwangerschaft ein, sollte die Möglichkeit einer genetischen Beratung angeboten werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie mit Vinorelbin Accord und 3 Monate danach eine sichere Kontrazeption durchführen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vinorelbin beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Es gibt keine tierexperimentellen Studien zur Ausscheidung von Vinorelbin in die Muttermilch. Da ein Risiko für den Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, muss vor Beginn der Behandlung mit Vinorelbin abgestellt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Vinorelbin ist genotoxisch. Männern, die mit Vinorelbin behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate (mindestens 3 Monate) nach deren Ende kein Kind zu zeugen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Vor Beginn der Behandlung sollte aufgrund der Mög-

lichkeit einer dauerhaften Unfruchtbarkeit infolge der Therapie mit Vinorelbin ggf. eine Beratung über eine Spermienkonservierung eingeholt werden.

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 jedoch nicht. In Anbetracht des Nebenwirkungsprofils des Arzneimittels wird dennoch empfohlen, dass Patienten unter der Behandlung mit Vinorelbin entsprechende Vorsicht walten lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, über die häufiger als in Einzelfällen berichtet wurde, sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben gemäß der MedDRA-Konvention 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), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

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

Detaillierte Informationen zu Nebenwirkungen: Die Reaktionen werden 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

Häufig: Bakterielle, virale oder Pilz-Infektionen an unterschiedlichen Stellen (Respirationstrakt, Harnwege, GI-Trakt u.a.) in leichter bis mittelschwe-

rer Ausprägung und bei entsprechender Behandlung gewöhnlich reversibel.

Gelegentlich: Schwere Sepsis mit sonstigem Organversagen. Septikämie.

Sehr selten: Komplizierte Septikämie mit manchmal tödlichem Verlauf.

Nicht bekannt: Neutropenische Sepsis.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Knochenmarkdepression, die hauptsächlich zu einer Neutropenie führt (G3: 24,3 %; G4: 27,8%), die innerhalb von 5-7 Tagen reversibel und im Zeitverlauf nicht kumulativ ist. Anämie (G3-4: 7,4 %) Häufig: Thrombozytopenie (G3-4: 2,5 %), selten schwerwiegend. 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 Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Stomatitis (G1-4: 15 % mit Vinorelbin als Monotherapie). Übelkeit und Erbrechen (G 3-4: 2,2 %). Eine antiemetische Behandlung kann deren Auftreten reduzieren. Hauptsymptom ist Obstipation (G3-4: 2,7% mit Vinorelbin Accord als Monotherapie und G3-4: 4,1% mit Vinorelbin Accord in Kombination mit anderen Chemotherapeutika), die selten bis zum paralytischen Ileus fortschreitet.

Häufig: Diarrhoe, normalerweise leicht bis mittelschwer.

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

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Neurologische Störungen (G3-4: 2,7 %) einschließlich Verlust der tiefen Sehnenreflexe. Nach längerdauernder Chemotherapie wurde über Schwäche der unteren Extremitäten berichtet.

Gelegentlich: Schwere Parästhesien mit sensorischen und motorischen Symptomen.

Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen reversibel.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Alopezie, meist in leichter Ausprägung (G3-4: 4,1 % unter Vinorelbin Accord als Monotherapie).
Selten: Generalisierte Hautreaktionen wurden unter Vinorelbin Accord berichtet.

Nicht bekannt: Erytheme an Händen und Füßen.

Herzerkrankungen

Selten: Kardiale Ischämien (Angina pectoris, Myokardinfarkt).
Sehr selten: Tachykardie, Palpitationen und Herzrhythmusstörungen.

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie, Hypertonie, Flush und peripheres Kältegefühl.
Selten: Schwere Hypotonie, Kollaps.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Vorübergehender Anstieg der Leberfunktionswerte (G1-2) ohne klinische Symptome (AST 27,6 % und ALT 29,3 %).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe und Bronchospasmen können in Verbindung mit der Vinorelbin Accord-Behandlung, wie auch bei anderen Vinca-Alkaloiden, auftreten.

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

Skelettmuskel- und Bindegewebskrankungen

Häufig: Arthralgie einschließlich Kieferschmerzen. Myalgie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen Erytheme, brennende Schmerzen, Venenverfärbung und lokale Phlebitis (G3-4: 3,7% bei Vinorelbin Accord als Monotherapie).
Häufig: Asthenie, Erschöpfung, Fieber, Schmerzen unterschiedlicher Lokalisation einschließlich Brustschmerzen und Tumorschmerzen wurden bei Patienten unter Vinorelbin Accord-Therapie beobachtet.

Selten: Lokale Nekrose wurde beschrieben. Durch exaktes Positionieren der Injektionsnadel oder des Katheters und eine Bolus-Injektion sowie gute Nachspülung der Vene können diese Effekte 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 von Vinorelbin Accord können eine schwere Knochenmarksdepression mit Fieber und Infektionen hervorrufen, ebenso wurde über paralytischen Ileus berichtet.

Notfallmaßnahmen

Nach Ermessen des Arztes sind generelle symptomatische Maßnahmen erforderlich, zusammen mit Bluttransfusion und Breitbandantibiotika.

Antidot

Es ist kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Vinorelbin Accord bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel. Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel. Vinca-Alkaloide und Analoga.
ATC-Code: L01CA04

Vinorelbin ist ein zytostatisches Arzneimittel aus der Familie der Vinca-Alkaloide. Im Unterschied zu allen anderen Vinca-Alkaloiden wurde die Catharantin-Einheit von Vinorelbin strukturell modifiziert. Auf der molekularen Ebene wirkt es auf das dynamische Tubulin-Gleichgewicht im mikrotubulären Apparat der Zelle.

Vinorelbin hemmt die Polymerisation von Tubulin und bindet vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli, die axonalen Mikrotubuli 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.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vinorelbin bei pädiatrischen Patienten sind noch nicht vollständig ermittelt. Klinische Daten aus zwei einarmigen

Phase-II-Studien an 33 und 46 pädiatrischen Patienten mit rezidivierenden soliden Tumoren, einschließlich Rhabdomyosarkom, anderen Weichteilgewebesarkomen, Ewing-Sarkom, Liposarkom, Synovialsarkom, Fibrosarkom, ZNS-Tumoren, Osteosarkom und Neuroblastom, die Vinorelbin intravenös bei Dosierungen von 30 bis 33,75 mg/m² an Tag 1 und Tag 8 alle 3 Wochen oder einmal wöchentlich über 6 Wochen in Abständen von 8 Wochen erhielten, zeigten keine relevante klinische Aktivität. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem bei erwachsenen Patienten berichteten (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter wurden im Blut ermittelt.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Steady-State ist mit durchschnittlich 21,2 l/kg (Bereich: (7,5-39,7 l/kg) groß, was auf eine ausgeprägte Verteilung im Gewebe hinweist.

Die Bindung an Plasmaproteine ist schwach (13,5%), allerdings bindet Vinorelbin stark an Blutzellen. 78 % des gesamten an Blutzellen gebundenen Vinorelbins war an Blutplättchen gebunden. 4,8 % an Lymphozyten. Vinorelbin reichert sich in signifikantem Ausmaß im Lungengewebe an, wie anhand von chirurgischen Lungenbiopsien festgestellt wurde. Die Konzentration im Lungengewebe war 300-mal höher als im Plasma. Vinorelbin wurde nicht im Zentralnervensystem nachgewiesen.

Biotransformation

Alle Metaboliten von Vinorelbin werden durch CYP 3A4, eine Isoform von Cytochrom P450, gebildet. Einzige Ausnahme ist 4-O-Deacetylvinorelbin, für das eine Bildung über Carboxylesterasen wahrscheinlich ist. 4-O-Deacetylvinorelbin ist der einzige aktive Metabolit und der Hauptmetabolit im Blut.

Weder Sulfatkonjugate noch Glucuronide wurden nachgewiesen.

Elimination

Die mittlere terminale Halbwertszeit von Vinorelbin beträgt etwa 40 Stunden. Die Plasma-Clearance ist hoch, sie erreicht nahezu den Wert des hepatischen Blutflusses und beträgt durchschnittlich 0,72 l/h/kg (Bereich: 0,32-1,26 l/h/kg).

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

Die biliäre Ausscheidung stellt sowohl für die Metaboliten als auch für unverändertes Vinorelbin (die hauptsächlich wiedergefundene Verbindung) den vorherrschenden Eliminationsweg dar.

Spezielle Patientengruppen

Störungen der Nieren- und Leberfunktion

Die Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Vinorelbin wurden nicht untersucht.

Aufgrund der geringen renalen Elimination ist eine Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich.

In einer ersten Studie wurde über die Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Vinorelbin berichtet. Diese Studie wurde an Mammakarzinom-Patientinnen mit Lebermetastasen durchgeführt und ergab, dass es erst bei einer Beteiligung der Leber von mehr als 75 % zu einer Veränderung der durchschnittlichen Clearance von Vinorelbin kommt.

Eine Phase-I-Studie zur Dosisanpassung wurde bei Krebspatienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt: 6 Patienten mit mäßiger hepatischer Dysfunktion (Bilirubin $\leq 2 \times$ ULN und Transaminasen $\leq 5 \times$ ULN) wurden mit bis zu 25 mg/m² behandelt und 8 Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion (Bilirubin $> 2 \times$ ULN und/oder Transaminasen $> 5 \times$ ULN) wurden mit bis zu 20 mg/m² behandelt. In diesen beiden Patientenuntergruppen entsprach die mittlere Gesamtclearance derjenigen von Patienten mit normaler Leberfunktion. Mithin ist die Pharmakokinetik von Vinorelbin bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht verändert.

Trotzdem wird bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion als Vorsichtsmaßnahme eine reduzierte Dosis von 20 mg/m² sowie eine engmaschige Überwachung der hämatologischen Parameter empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten

Eine Studie mit Vinorelbin Accord bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre) mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) zeigte, dass die Pharmakokinetik von Vinorelbin nicht vom Alter beeinflusst wird. Dennoch ist aufgrund der Gebrechlichkeit älterer Patienten Vorsicht angezeigt, wenn die Dosis von Vinorelbin Accord erhöht wird (siehe Abschnitt 4.2).

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die limitierende Toxizität bei Tieren ist die Knochenmarkdepression. 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.

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnetes Behältnis: 2 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht muss die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, sofern die Methode des Öffnens/Verdünnens nicht das Risiko einer mikrobiellen Kontamination ausschließt.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, liegen in-use Lagerungszeiten und Bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Nicht einfrieren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vinorelbin Accord ist in Durchstechflaschen aus Klarglas (Typ I) mit Bromobutyl-Gummistopfen und blauem Aluminium-Flip-off-Verschluss erhältlich.

Packungsgrößen:

- 1 Durchstechflasche (1 Dosis) mit 1 ml
- 1 Durchstechflasche (1 Dosis) mit 5 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung und Anwendung von Vinorelbin Accord darf nur von ausgebildeten Fachkräften durchgeführt werden. Vorsichtsmaßnahmen müssen ergriffen werden, um eine Exposition des Personals in der Schwangerschaft zu vermeiden. Dem Personal muss eine angemessene Sicherheitsausrüstung zur Verfügung gestellt werden. Es müssen Augenschutz, Einweghandschuhe, Gesichtsmaske und Einwegschürze getragen werden. Spritzen und Infusionssets sollten vorsichtig zusammengesetzt werden, um ein Auslaufen zu vermeiden (die Verwendung eines Luer-Lock-Systems wird empfohlen). Exkremate und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden. Verschüttete oder ausgelaufene Flüssigkeit muss aufgewischt werden. Jeglicher Augenkontakt muss streng vermieden werden. Nach Augenkontakt ist sofort eine gründliche Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung vorzunehmen. Nach Zubereitung der Lösung sind alle mit dem Arzneimittel in Berührung gekommenen Oberflächen gründlich zu reinigen; Hände

und Gesicht sind zu waschen. Es besteht keine Inkompatibilität zwischen Vinorelbin und Glasflaschen, PVC-Polyethylen- oder Vinylacetat-Beuteln oder Infusionsbesteck mit PVC-Schläuchen. Vinorelbin Accord kann als langsamer Bolus (6-10 Minuten) nach Verdünnung in 20-50 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glukoselösung oder als Kurzinfusion (20-30 Minuten) nach Verdünnung in 125 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glukoselösung gegeben werden. Im Anschluss an die Gabe sollte immer eine Infusion mit mindestens 250 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung zur Injektion durchgeführt werden, um die Vene zu spülen.

Vinorelbin Accord darf nur intravenös verabreicht werden. Es ist sehr wichtig sicherzustellen, dass die Kanüle sorgfältig in der Vene platziert ist, bevor die Infusion begonnen wird. Wenn Vinorelbin Accord während der intravenösen Infusion in das umgebende Gewebe austritt, 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 Paravasation können Glucocorticoide intravenös gegeben werden, um das Risiko einer Phlebitis zu verringern.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare Limited
 Sage House, 319, Pinner Road
 HA1 4HF North Harrow, Middlesex
 Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

95128.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

01.02.2017

10. STAND DER INFORMATION

02/2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig