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

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Durchstechflasche mit 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Vinorelbin in Form von 13,85 mg Vinorelbintartrat.
Eine Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Vinorelbin in Form von 69,25 mg Vinorelbintartrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung mit einem pH-Wert von 3,3–3,8.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vinorelbin wird angewendet bei Erwachsenen:

- Als Monotherapie bei Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom (Stadium 4), die nicht auf eine anthracyclin- oder taxanhaltige Chemotherapie angesprochen haben oder für die eine solche Therapie nicht geeignet ist.
- Bei nicht kleinzelligem Bronchuskarzinom (Stadium 3 oder 4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Erwachsene:

Die übliche Dosis Vinorelbin beträgt 25 bis 30 mg/m^2 einmal wöchentlich.
Bei der Kombination mit anderen Zytostatika muss die genaue Dosierung dem Behandlungsplan entnommen werden.
Maximal tolerierte Dosis pro Verabreichung: 35,4 mg/m^2 Körperoberfläche. Maximal tolerierte Gesamtdosis pro Verabreichung: 60 mg.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung (nach Verdünnung).
Vinorelbin Actavis ist nach Zubereitung der Lösung streng intravenös über ein Infusionssystem zu verabreichen.
Eine intrathekale Gabe ist kontraindiziert.
Die intrathekale Verabreichung kann tödlich verlaufen. Weitere Hinweise für die Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Dosierung

Vinorelbin Actavis wird mit physiologischer (0,9 %iger) Kochsalzlösung für Infusionszwecke oder 5 %iger Glukoselösung für Infusionszwecke (20–50 ml) verdünnt und als Kurzinfusion (5–10 Minuten) verabreicht. Anschließend muss die benützte Vene sorgfältig mit mindestens 250 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (ab 70 Jahren)

Die klinische Erfahrung ergab keine relevanten Unterschiede bei älteren Patienten, dennoch kann eine größere Empfindlichkeit älterer Patienten nicht ausgeschlossen werden. Im Alter ändert sich die Pharmakokinetik von Vinorelbin nicht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vinorelbin Actavis bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird daher nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Pharmakokinetik von Vinorelbin Actavis nicht verändert. Nichtsdestotrotz wird als Vorsichtsmaßnahme bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion eine verringerte Dosis von 20 mg/m^2 sowie eine strenge Überwachung der hämatologischen Parameter empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Bei Patienten mit Brustkrebs und mäßigen Lebermetastasen (d.h. bis zu 75% der Leber sind befallen) ist die Vinorelbin-Clearance unverändert. Bei diesen Patienten besteht keine Notwendigkeit, aus pharmakokinetischen Gründen die Dosis zu reduzieren.
Bei Patienten mit massiven Lebermetastasen (d.h. mehr als 75% der Leber sind befallen), wurde der tatsächliche Einfluss der verminderten Eliminationskapazität der Leber nicht untersucht. Es wird empirisch empfohlen, bei diesen Patienten die Dosis um 1/3 zu verringern und die hämatologischen Parameter sorgfältig zu überwachen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion besteht aufgrund der geringen renalen Exkretion keine

Notwendigkeit, die Dosis von Vinorelbin Actavis zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Vinorelbin Actavis darf nicht angewendet werden

- Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Vinca-Alkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bei einer Neutrophilenzahl <1.500/mm^3 oder einer schweren bestehenden oder kurz zurückliegenden (innerhalb der letzten 2 Wochen) Infektion
- Bei Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl <100.000/mm^3)
- In Kombination mit Gelbfieber-Impfstoff (siehe Abschnitt 4.5)
- Bei schwerer Leberfunktionsstörung, die nicht mit der Tumorerkrankung im Zusammenhang steht
- Bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

In der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Dieses Arzneimittel ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen und darf nicht in die Wirbelsäule injiziert werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

- Ausschließlich zur intravenösen Anwendung. Vinorelbin darf nur unter Aufsicht von Ärzten, die auf dem Gebiet der Chemotherapie erfahren sind, verabreicht werden.
- Eine intrathekale Gabe ist kontraindiziert. Der Verabreichung soll immer eine Infusion mit isotonischer Kochsalzlösung folgen, um die Vene gut nachzuspülen.
- Vinorelbin muss intravenös mit hoher Präzision verabreicht werden: Vor Beginn der Infusion muss sichergestellt sein, dass die Injektionskanüle korrekt intravenös platziert ist. Gelangt Vinorelbin während der Infusion in das paravasale Gewebe, kann es zu einer starken Lokalreaktion kommen. In diesem Fall ist die Infusion sofort zu unterbrechen, die Vene mit isotonischer Kochsalzlösung nachzuspülen und die verbleibende Dosis nach Punktion einer anderen Vene zu verabreichen. Im Fall eines Extravasats kann die intravenöse Gabe von Glucocorticoiden das Risiko einer Phlebitis verringern.
- Das hauptsächliche Risiko, das mit einer Vinorelbin Actavis-Therapie verbunden ist, liegt in der Hemmung des hämatopoetischen Systems. Während der Behandlung sind daher in engen Abständen Kontrollen des Blutbildes durchzuführen (Bestimmung des Hämoglobin-Gehaltes und der Zahl der Leukozyten, Neutrophilen und Thrombozyten, jeweils unmittelbar, d. h. am selben Tag, vor einer weiteren Verabreichung).
- Die Dosierung ist entsprechend dem hämatologischen Status festzusetzen. Neutropenie stellt die häufigste dosislimitierende unerwünschte Wirkung dar. Dieser Effekt ist nicht kumulativ; die Neutrophilenzahl erreicht ihren Tiefststand zwischen 7 und 14 Tagen nach Verabreichung und ist innerhalb von 5–7 Tagen reversibel. Wenn die Neutrophilenzahl unter 1.500/mm3 und/oder die Thrombozytenzahl unter 100.000/mm3 liegt, ist die Therapie zu unterbrechen, bis Besserung eintritt.
- Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer Infektion sollte eine sofortige Untersuchung erfolgen.

Vorsichtsmaßnahmen

- Besondere Sorgfalt bei der Verordnung ist bei Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung in der Vorgeschichte angezeigt. (siehe Abschnitt 4.8).
- Die Pharmakokinetik von Vinorelbin Actavis ist bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht verändert (Dosisanpassungen siehe Abschnitt 4.2).
- Da der Anteil der renalen Exkretion gering ist, besteht keine pharmakokinetische Notwendigkeit, die Dosis von Vinorelbin Actavis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).
- Vinorelbin Actavis soll nicht gemeinsam mit einer Strahlentherapie verabreicht werden, wenn das Bestrahlungsgebiet die Leber einschließt.
- Dieses Arzneimittel ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Verabreichung von Gelbfieber- Impfstoff; die gleichzeitige Verabreichung anderer abgeschwächter Lebendimpfstoffe wird nicht empfohlen.
- Vorsicht ist erforderlich, wenn Vinorelbin Actavis gemeinsam mit starken Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen, die für Vinorelbin spezifisch sind). Die Kombination mit Phenytoin (wie bei allen Zytostatika) und Itraconazol (wie bei allen Vinca-Alkaloiden) wird nicht empfohlen.
- Jede akzidentelle Kontamination des Auges mit der Substanz ist unbedingt zu vermeiden, da die Gefahr schwerer Reizungen oder sogar von Kornea-Ulzerationen besteht, wenn die Lösung unter starkem Druck (Spritzer) ins Auge geraten sollte. Bei jedem Kontakt mit der Lösung sind die Augen unverzüglich mit physiologischer Kochsalzlösung zu waschen.
- Interstitielle Lungenerkrankungen wurden häufiger bei Patienten japanischer Herkunft beobachtet. Die Anwendung bei dieser Population sollte daher mit besonderer Vorsicht beobachtet werden.
- Vinorelbin kann genotoxisch wirken. Daher sollten Männer, die mit Vinorelbin behandelt werden, während und bis zu 6 Monate (mindestens aber 3) nach der Behandlung kein Kind zeugen. Frauen im gebärfähi-

gen Alter müssen während und innerhalb der ersten 3 Monate nach Abschluss der Behandlung eine sichere Kontrazeption durchführen (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zytostatika-typische Wechselwirkungen:

Wechselwirkungen, die alle Zytostatika betreffen:

Wegen des erhöhten Thrombose-Risikos kann häufig eine antikoagulative Begleittherapie erforderlich sein. Die hohe intraindividuelle Variabilität der Koagulation im Krankheitsverlauf und mögliche Wechselwirkungen zwischen oralen Antikoagulanzien und verwendeter Chemotherapie machen in diesem Fall eine erhöhte Frequenz des INR-Monitorings erforderlich.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert:

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Gelbfieber-Impfstoff besteht die Gefahr tödlich verlaufender generalisierter Impferkrankungen. Diese Kombination ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlene Kombinationen:

Bei gleichzeitiger Verabreichung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen (für Gelbfieber-Impfstoffe siehe kontraindizierte Kombinationen) besteht die Gefahr generalisierter Impferkrankungen, mit der Möglichkeit eines tödlichen Ausgangs. Ein besonderes Risiko besteht bei Patienten mit bereits bestehender krankheitsbedingter Immunsuppression. Diese Kombination wird nicht empfohlen.

Generell wird empfohlen, auf inaktivierte Impfstoffe zurückzugreifen (z. B. Polioimpfung) (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenytoin bestehen sowohl eine erhöhte Krampfneigung infolge reduzierter Phenytoin-Aufnahme als auch ein Risiko für verminderte Wirksamkeit des Zytostatikums infolge der durch Phenytoin verstärkten hepatischen Metabolisierung. Diese Kombination wird nicht empfohlen.

Gleichzeitige Anwendung mit besonderen Vorsichtsmaßnahmen möglich:

Ciclosporin und Tacrolimus können bei gleichzeitiger Verabreichung eine exzessive Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphproliferation auslösen.

Wechselwirkungen, die alle Vinca-Alkaloide betreffen:

Nicht empfohlene Kombinationen:

Itraconazol erhöht die Neurotoxizität von Vinca-Alkaloiden durch Herabsetzung des hepatischen Metabolismus. Diese Kombination wird nicht empfohlen.

Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind:

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Vinca-Alkaloiden und Mitomycin C besteht die Gefahr von Bronchospasmen und Dyspnoe, in seltenen Fällen wurde interstitielle Pneumonitis beobachtet.

Vorsicht ist erforderlich, wenn Vinorelbin Actavis mit starken Modulatoren des Membrantransporters Glykoprotein P angewendet wird, da Vinca-Alkaloide als Substrate für Glykoprotein P dienen und keine speziellen Studien durchgeführt wurden.

Wechselwirkungen, die für Vinorelbin spezifisch sind:

Die Kombination von Vinorelbin Actavis mit anderen Arzneimitteln mit bekannter Knochenmarkstoxizität kann zur Verstärkung myelosuppressiver Reaktionen führen.

CYP3A4 ist das wichtigste am Metabolismus von Vinorelbin beteiligte Enzym. In Kombination mit einem induzierenden (wie etwa Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin, *Hypericum perforatum*) bzw. hemmenden (wie etwa Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Proteasehemmer, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) Arzneimittel kann sich dieses Isoenzym auf die Konzentration von Vinorelbin auswirken (siehe Abschnitt 4.4). Vinorelbin ist ein Substrat für P-Glykoprotein, und begleitende Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die dasselbe Transportprotein hemmen (d. h. Ritonavir, Clarithromycin, Cyclosporin, Verapamil, Chinidin) bzw. induzieren (siehe die oben aufgeführte Liste der CYP3A4-Induktoren) und kann sich auf die Konzentration von Vinorelbin auswirken.

Da hauptsächlich CYP3A4 in den Metabolismus von Vinorelbin involviert ist, kann die Kombination mit starken Inhibitoren dieses Isoenzyms (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) die Blutspiegel von Vinorelbin erhöhen und die Kombination mit starken Induktoren dieses Isoenzyms (z. B. Rifampicin, Phenytoin) die Blutspiegel von Vinorelbin absenken.

Die gemeinsame Gabe von Vinorelbin Actavis und Cisplatin zeigt keine Auswirkungen auf pharmakokinetische Parameter. Trotzdem war die Inzidenz von Granulozytopenien bei der Gabe von Vinorelbin Actavis in Kombination mit Cisplatin höher als bei der Gabe von Vinorelbin Actavis als Monotherapeutikum.

In einer klinischen Phase-I-Studie ergaben sich Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von Neutropenien Grad 3/4, wenn Vinorelbin i.v. und Lapatinib gemeinsam angewendet wurden. In dieser Studie betrug die empfohlene Vinorelbin-Dosis 3-wöchentlich je 22,5 mg/m^2 i.v. an Tag 1 und Tag 8, wenn es mit 1000 mg Lapatinib täglich kombiniert wurde. Diese Kombination ist daher mit Vorsicht anzuwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Vinorelbin bei Schwangeren vor. In reproduktionstoxikologischen Studien an Tieren war Vinorelbin – wie alle Zytostatika – embryo-föto- letal und teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Ergebnisse und des pharmakologischen Verhaltens von Vinorel-

bin besteht ein potentielles Risiko für embryonale und fötale Fehlbildungen.
Daher soll Vinorelbin nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, außer der individuell erwartete Nutzen überwiegt eindeutig das mögliche Risiko. Falls eine Schwangerschaft während der Behandlung eintritt, soll die Patientin über das Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt und sorgfältig überwacht werden. Die Möglichkeit einer genetischen Beratung soll erwogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn sowie während der Therapie mit Vinorelbin Actavis darüber aufgeklärt werden, dass sie während der Behandlung und innerhalb der ersten 3 Monate nach Abschluss der Behandlung nicht schwanger werden dürfen und daher in diesen Fällen eine sichere Verhütungsmethode anwenden müssen; im Falle einer Schwangerschaft sollten sie ihren Arzt informieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vinorelbin Actavis in die Muttermilch übergeht. Der Übertritt von Vinorelbin in die Milch wurde an Tieren nicht untersucht. Aufgrund der potenziellen Gefährdung des Säuglings ist daher vor Beginn der Behandlung mit Vinorelbin Actavis abzustillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Vinorelbin ist genotoxisch, daher wird auch bei Kinderwunsch nach einer Therapie eine genetische Beratung empfohlen.
Männer, die Vinorelbin Actavis erhalten, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie während der Behandlung und bis zu 6 Monate (mindestens aber 3) nach Abschluss der Behandlung kein Kind zeugen dürfen. Männer sollten sich vor Behandlungsbeginn hinsichtlich einer Konservierung der Spermien beraten lassen, da die Behandlung mit Vinorelbin zu irreversibler Infertilität führen kann.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Vinorelbin lassen jedoch keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen erwarten. Vorsicht ist geboten, wenn Nebenwirkungen auftreten, welche ihrerseits die Aufmerksamkeit und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen (z. B. Übelkeit, Fieber oder Schmerzen).

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Knochenmarksdepression mit Neutropenie, Anämie, neurologische Störungen, gastrointestinale Toxizität mit Nausea, Erbrechen, Stomatitis und Obstipation, vorübergehende Erhöhungen der Leberfunktionswerte, Alopezie und lokale Phlebitis.
Nebenwirkungen, die sich zusätzlich nach der Markteinführung ergaben, sind mit der Häufigkeit
„Nicht bekannt“ gemäß MedDRA-Klassifikation aufgeführt.
Nebenwirkungen, die häufiger auftreten als Einzelfälle, sind nachfolgend nach System-Organ-Klasse und Häufigkeit geordnet aufgelistet.
Sehr häufig: ≥ 1/10
Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten: ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten: < 1/10.000
Nicht bekannt: Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Zusätzliche Nebenwirkungen aus der Erfahrung nach Markteinführung wurden nach der MedDRA Klassifizierung mit der Häufigkeit Nicht bekannt ergänzt.
Der Grad (G) der Toxizität wird entsprechend 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 fungale Infektionen an verschiedenen Stellen (Respirationstrakt, Harnwege, GI-Trakt) mit mildem bis mittelschwerem Verlauf und normalerweise reversibel mit der geeigneten Behandlung
Gelegentlich: Schwere Sepsis mit Versagen weiterer innerer Organe, Septikämie
Sehr selten: Septikämie mit Komplikationen mit bisweilen tödlichem Ausgang
Nicht bekannt: Neutropenische Sepsis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Knochenmarksdepression, die hauptsächlich zu Neutropenie führt (Grad 3:
24,3 %; Grad 4: 27,8 %), dieser Effekt ist nicht kumulativ und innerhalb von 5–7 Tagen reversibel, Anämie: Grad 3–4: 7,4 %
Häufig: Thrombozytopenie: Grad 3–4: 2,5 %, jedoch selten schwerwiegend
Nicht bekannt: Febrile Neutropenie, Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Schwere Hyponatriämie

Nicht bekannt: Anorexie

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Neurologische Störungen Grad 3–4: 2,7 %, einschließlich Aufhebung der tiefen Sehnenreflexe, Schwäche der unteren Gliedmaßen nach längerer Behandlungszeit

Gelegentlich: Schwere Parästhesien mit sensorischen und motorischen Störungen

Sehr selten: Guillain-Barré-Syndrom

Diese unerwünschten Wirkungen sind üblicherweise reversibel.

Herzerkrankungen

Selten: Ischämische Herzerkrankungen (Angina pectoris, Myokardinfarkt) , manchmal mit tödlichem Ausgang

Sehr selten: Tachykardie, Palpitationen und Arrhythmien

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie, Hypertonie, Hautrötungen, peripheres Kälteempfinden

Selten: Schwere Hypotonie, Kollaps

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Bronchospasmus (wie bei anderen Vinca-Alkaloiden)

Selten: Interstitielle Pneumopathie, manchmal mit tödlichem Ausgang

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Stomatitis: Grad 1–4: 15 % bei Vinorelbin Actavis als Monotherapeutikum; Nausea und Vomitus: Grad 1–2: 30,4 % und Grad 3–4: 2,2 %; unterstützende antiemetische Therapie kann das Auftreten der unerwünschten Wirkungen verringern; Obstipation: Grad 3–4: 2,7 % (selten Progression bis zum paralytischen Ileus) bei Vinorelbin Actavis als Monotherapeutikum und Grad 3– 4: 4,1 % in der Kombination von Vinorelbin Actavis mit anderen Chemotherapeutika

Häufig: Diarrhoe: üblicherweise leicht bis mittelgradig

Selten: Paralytischer Ileus: die Therapie kann bei normalisierter Darmperistaltik fortgesetzt werden, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Vorübergehende Erhöhungen der Leberfunktionswerte: Grad 1–2 ohne klinische Symptome (SGOT in 27,6 % und SGPT in 29,3 %)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Alopezie: üblicherweise leicht, Grad 3–4: 4,1 % bei Vinorelbin Actavis als Monotherapeutikum

Selten: Generalisierte Hautveränderungen

Nicht bekannt: Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Arthralgie (einschließlich Kieferschmerzen), Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle: dazu können Erythem, brennende Schmerzen, Verfärbung der Venen und lokale Phlebitis (Grad 3–4: 3,7 % bei Vinorelbin Actavis als Monotherapeutikum) gehören

Häufig: Asthenie, Fatigue, Fieber, Schmerzen an verschiedenen Stellen, einschließlich Brustschmerzen und Schmerzen im Bereich des Tumors

Selten: Lokale Nekrosen (können durch die korrekte intravenöse Lage der Nadel oder des Venenkatheters und eine Bolus-Injektion, gefolgt von einer ausgiebigen Spülung der Vene, 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Über versehentliche akute Überdosierung beim Menschen wurde berichtet: Überdosierungen mit Vinorelbin Actavis können zu einer Knochenmarkshypoplasie, manchmal in Verbindung mit Infektionen, Fieber und paralytischem Ileus, führen.

Therapie

Allgemein unterstützende Maßnahmen zusammen mit Bluttransfusion, Wachstumsfaktoren und einer Therapie mit Breitbandantibiotika sollten - sofern vom Arzt als nötig erachtet - zur Anwendung gelangen.

Antidot
Es ist kein Antidot bei einer Überdosierung mit Vinorelbin Actavis bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen, Vinca-Alkaloide
ATC-Code: L01CA04
Vinorelbin ist eine antineoplastische Substanz aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide. Vinorelbin unterscheidet sich von den anderen Vertretern der Vinca-Alkaloide durch einen strukturell veränderten Catharantin-Anteil im Molekül. Auf molekularer Ebene wirkt Vinorelbin auf das dynamische Tubulin-Gleichgewicht im Mikrotubulussystem der Zelle.
Vinorelbin verhindert die Polymerisation von Tubulin, wobei es sich vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli anlagert. Axonale Mikrotubuli werden nur bei hohen Wirkstoffkonzentrationen beeinflusst. Die durch Vinorelbin induzierte Spiralisierung von Tubulin ist geringer ausgeprägt als bei Vincristin. Vinorelbin führt zu einer Blockierung der Mitose in der G2-/M-Phase, wobei es in der Interphase oder der darauffolgenden Mitosephase zum Zelltod kommt.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vinorelbin bei pädiatrischen Patienten wurde bisher nicht nachgewiesen. In zwei einarmigen Phase-II-Studien erhielten 33 bzw 46 pädiatrische Patienten mit rezidivierenden soliden Tumoren, darunter Rhabdomyosarkome, andere Weichteilsarkome, Ewing- Sarkome, Liposarkome, Synovialsarkome, Fibrosarkome, ZNS-Tumoren, Osteosarkome und Neuroblastome, Vinorelbin i.v. in Dosen von 30 bis 33,75 mg/m^2 entweder alle 3 Wochen an Tag 1 und Tag 8 oder alle 8 Wochen einmal wöchentlich über 6 Wochen. Die Ergebnisse deuteten nicht auf eine wesentliche klinische Wirksamkeit hin. Das Toxizitätsprofil entsprach demjenigen bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Bolusinjektion oder Infusion beim Patienten wird Vinorelbin aus dem Blut triexponentiell eliminiert. Darauf folgt eine langsame Eliminationsphase mit einer langen terminalen Halbwertszeit von mehr als 40 Stunden. Die Gesamt-Clearance von Vinorelbin ist hoch (0,97 bis 1,26 l/h/kg).
Der Wirkstoff zeigt eine beträchtliche Gewebeverteilung. Hierbei reicht das Verteilungsvolumen von 25,4 bis 40,1 l/kg. Vinorelbin reichert sich signifikant im Lungengewebe an. In einer Untersuchung an bioptisch gewonnenem Material war die Konzentration im Lungengewebe 300-mal höher als im Serum. Die Bindung an Plasmaproteine ist schwach (13,5%). Allerdings bindet Vinorelbin stark an Thrombozyten (78%). Es hat sich gezeigt, dass intravenös verabreichtes Vinorelbin bis zu Dosen von 45 mg/m^2 eine lineare Pharmakokinetik aufweist.
Vinorelbin wird vorwiegend durch CYP3A4, eine Isoform vom Cytochrom P450, metabolisiert. Alle Metaboliten wurden identifiziert, und mit Ausnahme von 4-O-Deacetylvinorelbin, dem Hauptmetaboliten im Blut, sind alle inaktiv.
Die renale Elimination ist gering (<20% der Dosis). Geringe Konzentrationen von Deacetylvinorelbin wurden beim Menschen nachgewiesen, doch im Allgemeinen wird Vinorelbin unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die biliäre Ausscheidung stellt sowohl für die Metaboliten als auch für unverändertes Vinorelbin den vorherrschenden Eliminationsweg dar.
Die Auswirkungen von Nierenfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Vinorelbin wurden nicht untersucht. Aufgrund der geringen renalen Ausscheidung ist jedoch die Notwendigkeit einer Dosisreduzierung bei Niereninsuffizienz nicht gegeben. Bei Patienten mit Metastasen in der Leber kam es erst bei einem Befall der Leber von über 75% zu einer Veränderung der durchschnittlichen Clearance von Vinorelbin. Bei 6 Patienten mit mäßiger hepatischer Dysfunktion (Bilirubin ≤2 x ULN und Aminotransferase ≤5 x ULN), die mit bis zu 25 mg/m^2 behandelt wurden, und bei 8 Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion (Bilirubin >2 x ULN und/oder Aminotransferasen >5 x ULN), die bis zu 20 mg/m^2 erhielten, entsprach die mittlere Gesamtclearance derjenigen von Patienten mit normaler Leberfunktion. Diese Daten können allerdings für Patienten mit reduzierter Eliminationskapazität der Leber nicht repräsentativ sein. Daher ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion Vorsicht geboten und eine sorgfältige Überwachung der hämatologischen Parameter erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die limitierende Toxizität in Tieren ist die Knochenmarksdepression. In Tierversuchen induzierte Vinorelbin Aneuploidien und Polyploidien.
Es ist davon auszugehen, dass Vinorelbin auch im Menschen genotoxisch wirkt (Induktion von Aneuploidie und Polyploidie).
Kanzerogenitätsstudien in Mäusen und Ratten verliefen negativ, allerdings wurden nur niedrige Dosen getestet.
In Tierversuchen zur Reproduktionstoxikologie waren Auswirkungen bei subtherapeutischen Dosierungen zu beobachten. Vinorelbin war embryo- und fetotoxisch, es löste beispielsweise intra-uterine Wachstumsstörungen und verspätete Knochenbildung aus. Teratogenität (Fusion der Wirbel, fehlende Rippen) wurden bei für das Muttertier toxischen Dosen festgestellt. Zusätzlich waren Spermatogenese und Sekretion der Prostata und der Vesicula seminalis reduziert; jedoch war die Fruchtbarkeit der Ratten nicht vermindert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Vinorelbin Actavis darf aufgrund der Präzipitationsgefahr nicht mit alkalischen Lösungen verdünnt werden. Im Falle einer Polychemotherapie darf Vinorelbin Actavis nicht mit anderen Substanzen vermischt werden.
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung ist für 24 Stunden bei 2° C – 8° C und bei 25° C belegt.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung dennoch sofort verwendet werden.
Wird die Lösung nicht unverzüglich verwendet, liegen Lagerungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2° C bis 8° C betragen, es sei denn, das Öffnen und die Verdünnung haben unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (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

Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ I (zu 1ml oder 5 ml) mit Bromobutyl-Gummistopfen und Aluminium Kappe – mit oder ohne Plastik-Schutzbehältnis verpackt.

Packungsgrößen:

Durchstechflasche zu 1 ml Durchstechflasche zu 5 ml
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung und Anwendung von Vinorelbin Actavis darf nur von ausgebildeten Fachkräften durchgeführt werden.
Angemessener Augenschutz, Einweghandschuhe, Gesichtsmaske und Einwegschürze müssen getragen werden. Allenfalls verschüttete oder ausgelaufene Lösung muss aufgewischt werden.
Jeglicher Kontakt mit dem Auge ist unbedingt zu vermeiden. Bei jedem erfolgten Kontakt ist das Auge unverzüglich und ausgiebig mit physiologischer Kochsalzlösung zu waschen.
Nach Zubereitung der Lösung sind alle in Berührung gekommenen Oberflächen gründlich zu reinigen; Hände und Gesicht sind zu waschen.
Vinorelbin Actavis muss streng intravenös verabreicht werden. Daher ist vor Beginn der Infusion die richtige Lage des Venenkatheters oder der Kanüle in der Vene zu kontrollieren. Infiltrationen der Infusionsflüssigkeit in das umgebende Gewebe während der Applikation können beträchtliche lokale Reizungen hervorrufen. In diesem Fall ist die Applikation abzubrechen, die Vene mit physiologischer Kochsalzlösung zu spülen und die restliche Dosis in eine andere Vene zu applizieren.
Im Fall des Austritts von Infusionslösung in das umgebende Gewebe können unverzüglich Glukokortikoide intravenös verabreicht werden, um das Risiko einer Phlebitis zu verringern.
Vinorelbin Actavis wird mit physiologischer (0,9%iger) Kochsalzlösung für Infusionszwecke oder 5%iger Glukoselösung für Infusionszwecke (20 - 50 ml) verdünnt und als Kurzinfusion (6 - 10 Minuten) verabreicht. Anschließend muss die benützte Vene sorgfältig mit mindestens 250 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült werden.
Es besteht keine Inkompatibilität von Vinorelbin Actavis mit neutralen Glasflaschen, PVC-Beuteln, Vinylacetat-Beuteln oder Infusionsbesteck mit PVC-Schläuchen.
Exkrete und Erbrochenes sind mit Vorsicht zu handhaben.
Beachten Sie, dass Zytostatika und kontaminierte Gegenstände als überwachungsbedürftige Sonderabfälle aus dem medizinischen Bereich einer gesonderten Entsorgung bedürfen (ÖNORM S 2101 sowie S 2104).
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 - 78
220 Hafnarfjördur
Island

8. Zulassungsnummer

1–27384

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24. Jänner 2008 / 14. März 2014

10. Stand der Information

Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.