

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vinorelbin Fair-Med 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

1ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Vinorelbintartrat entsprechend 10 mg Vinorelbin.

5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten Vinorelbintartrat entsprechend 50 mg Vinorelbin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare farblose bis gelbliche Lösung mit einem pH-Wert von 3,0 – 4,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vinorelbin ist angezeigt:

- als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer Anthracyclin und Taxan enthaltenden Chemotherapie versagt hat oder nicht geeignet ist;
- zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Spezielle Patientengruppen

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. Im Alter ändert sich die Pharmakokinetik von Vinorelbin nicht.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Vinorelbin Fair-Med 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).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion besteht aufgrund der geringen renalen Exkretion keine Notwendigkeit, die Dosis von Vinorelbin Fair-Med zu reduzieren.

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 Anwendung über eine Infusionsleitung nach korrekter Verdünnung.

Die intrathekale Verabreichung von Vinorelbin Fair-Med ist kontraindiziert.

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

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

Im Anschluss an die Gabe ist immer eine Infusion mit mindestens 250 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung durchzuführen, um die Vene zu spülen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Vinca-Alkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Neutrophilenzahl $< 1.500/\text{mm}^3$ oder einer schweren bestehenden oder kurz zurückliegenden (innerhalb der letzten 2 Wochen) Infektion
- Thrombozytenzahl $< 100.000/\text{mm}^3$
- Kombination mit Gelbfieber-Impfstoff
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Die intrathekale Verabreichung ist kontraindiziert.
- Gebärfähige Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

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

Das hauptsächliche Risiko, das mit einer Vinorelbin Fair-Med-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).

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 bis 7 Tagen reversibel. Wenn die Neutrophilenzahl unter $1.500/\text{mm}^3$ und/oder die Thrombozytenzahl unter $100.000/\text{mm}^3$ liegt, ist die Therapie zu unterbrechen, bis Besserung eintritt.

Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer Infektion ist unverzüglich eine Abklärung durchzuführen.

Bei japanischen Populationen wurde häufiger von interstitiellen Lungenerkrankungen berichtet. Diese spezifische Bevölkerung ist mit besonderer Vorsicht zu beobachten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen

Besondere Vorsicht bei der Verordnung ist bei Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung in der Vorgeschichte angezeigt (siehe Abschnitt 4.8).

Die klinische Relevanz einer beeinträchtigten Kapazität der Leber zur Arzneimittelelimination wurde nicht charakterisiert. Daher kann keine exakte Dosierungsempfehlung gegeben werden. Allerdings betrug in der pharmakokinetischen Studie die höchste an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung verabreichte Dosis 20 mg/m² (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit hochgradig beeinträchtigter Leberfunktion ist Vorsicht geboten, und die hämatologischen Parameter müssen sorgfältig überwacht werden. Eine Dosisreduzierung könnte erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Da der Anteil der renalen Exkretion gering ist, besteht keine pharmakokinetische Notwendigkeit, die Dosis von Vinorelbin Fair-Med bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Vinorelbin Fair-Med darf nicht gemeinsam mit einer Strahlentherapie verabreicht werden, wenn das Bestrahlungsfeld 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 Fair-Med 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 gerät. Bei jedem Kontakt mit der Lösung sind die Augen unverzüglich mit physiologischer Kochsalzlösung (9 mg/ml, 0,9%) zu waschen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige 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 der INR-Wert (International Normalized Ratio) im Falle einer Behandlung mit oralen Blutgerinnungshemmern besonders sorgfältig überwacht werden.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert:

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

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

Attenuierte Lebendimpfstoffe (Gelbfieber-Impfstoff – siehe „Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert“): Risiko einer möglicherweise tödlich verlaufenden generalisierten 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 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.

Spezielle Überlegungen bei kombinierter Anwendung:

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.

Spezielle Überlegungen bei kombinierter Anwendung:

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

Vorsicht ist erforderlich, wenn Vinorelbin Fair-Med 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 spezifisch bei Vinorelbin auftreten

Die Kombination von Vinorelbin Fair-Med 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 einem Wirkstoff, der dieses Iso-Enzym hemmt (wie Ketoconazol, Itraconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) kann die Serumkonzentration von Vinorelbin erhöhen. Die Kombination mit starken Induktoren dieses Isoenzym (wie Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Hypericum perforatum) kann die Serumkonzentration von Vinorelbin reduzieren.

Die Kombination von Vinorelbin Fair-Med und Cisplatin über mehrere Behandlungszyklen zeigt keine Wechselwirkungen hinsichtlich der pharmakologischen Parameter von Vinorelbin. Allerdings ist die Inzidenz einer Granulozytopenie bei kombinierter Anwendung von Cisplatin und Vinorelbin Fair-Med höher als bei einer Monotherapie mit Vinorelbin Fair-Med.

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 zu verabreichen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Vinorelbin bei schwangeren Frauen vor. In Reproduktionsstudien an Tieren erwies sich Vinorelbin jedoch als embryo- und fetotoxisch und teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf den Ergebnissen aus Tierstudien und der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels, besteht das mögliche Risiko von embryonalen und fetalen Missbildungen.

Vinorelbin Fair-Med darf daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der individuell erwartete Nutzen überwiegt deutlich das mögliche Risiko. Falls eine Schwangerschaft während der Behandlung auftritt, ist die Patientin über das Risiko für das ungeborene Kind aufzuklären und sorgfältig zu überwachen. Die Möglichkeit einer genetischen Beratung ist zu erwägen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn sowie während der Therapie mit Vinorelbin Fair-Med darüber aufgeklärt werden, dass sie während der Behandlung und innerhalb der ersten

3 Monate nach Abschluss der Behandlung nicht schwanger werden dürfen und daher eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden müssen.

Stillzeit

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

Fertilität

Männer, die Vinorelbin Fair-Med erhalten, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie während der Behandlung und innerhalb der ersten 3 Monate 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 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 den Häufigkeitsangaben gemäß der MedDRA-Konvention werden folgende Kategorien 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 ($< 1/10.000$).

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“ (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) 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, durch Viren oder Pilze verursachte Infektionen an verschiedenen Stellen (Respirationstrakt, Harnwege, GI-Trakt, etc.) mit leichtem bis mittelschwerem Verlauf; diese sind normalerweise unter adäquater Behandlung reversibel.

Gelegentlich: Schwere Sepsis mit anderen Viszeralstörungen. Septikämie.

Sehr selten: Septikämie mit Komplikationen und manchmal tödlichem Ausgang.

Nicht bekannt: Neutropenische Sepsis.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Knochenmarkdepression, die vorwiegend zu einer Neutropenie führt (G3: 24,3 %; G4: 27,8 %) die innerhalb von 5-7 Tagen reversibel, im Zeitverlauf nicht kumulativ ist. Anämie

(G3-4: 7,4 %)

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

Herzerkrankungen

Selten: Kardiale Ischämien (Angina pectoris, Myokardinfarkt, manchmal mit tödlichem Ausgang).

Sehr selten: Tachykardie, Palpitationen und Herzrhythmusstörungen.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie, Hypertonie, Hautrötungen, peripheres Kälteempfinden

Selten: Schwere Hypotonie, Kollaps

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Selten: Interstitielle Pneumopathie, manchmal mit tödlichem Ausgang

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Stomatitis (G1-4: 15 % mit Vinorelbin Fair-Med als Monotherapie). Übelkeit und Erbrechen (G 1-2: 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 Fair-Med als Monotherapie und (G3-4: 4,1%) mit Vinorelbin Fair-Med in Kombination mit anderen Chemotherapeutika.

Häufig: Diarrhoe, normalerweise leicht bis mittelschwer.

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Alopezie, normalerweise leicht ausgeprägt Verlauf (G3-4: 4,1 % unter Vinorelbin Fair-Med als Monotherapie).

Selten: Generalisierte Hautreaktionen wurden mit Vinorelbin Fair-Med berichtet.

Nicht bekannt: Erytheme an Händen und Füßen.

Skelettmuskel- und Bindegeweberkrankungen

Häufig: Arthralgie einschließlich Kieferschmerzen. Myalgie.

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 Fair-Med als Monotherapie).

Häufig: Asthenie, Erschöpfung, Fieber, Schmerzen unterschiedlicher Lokalisation einschließlich Brustschmerzen und Tumorschmerzen wurden bei Patienten unter Vinorelbin Fair-Med-Therapie 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.

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 Wien,

Fax: +43 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über versehentliche akute Überdosierung beim Menschen wurde berichtet: Überdosierungen mit Vinorelbin Fair-Med können zu einer Knochenmarkshypoplasie, manchmal in Verbindung mit Infektionen, Fieber und paralytischem Ileus, führen. Je nach Ermessen des Arztes ist eine symptomatische Therapie mit Bluttransfusion und Breitbandantibiotika durchzuführen. Es gibt kein spezifisches Antidot.

Da es kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von intravenös verabreichtem Vinorelbin gibt, sind bei einer Überdosierung symptomatische Maßnahmen notwendig, beispielsweise:

- Engmaschige Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältige Überwachung des Patienten;
- Tägliche Kontrollen des Blutbilds, um die Notwendigkeit der Gabe von Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren sowie die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung erkennen zu können und das Infektionsrisiko möglichst gering zu halten;
- Maßnahmen zur Prävention oder Behandlung eines paralytischen Ileus;
- Überwachung der Herz-Kreislauf- und der Leberfunktion;
- Bei infektionsbedingten Komplikationen kann eine Therapie mit Breitspektrumantibiotika erforderlich werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 16.1.7 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.

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 (0,97–1,26 l/h/kg).

Der Wirkstoff zeigt eine beträchtliche Gewebeverteilung. Hierbei reicht das Verteilungsvolumen von 25,4–40,1 l/kg. Vinorelbin reichert sich signifikant im Lungengewebe an. In einer Untersuchung an biotisch 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/m² 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/m² 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/m² 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 intrauterine 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 Fair-Med 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit alkalischen Lösungen verdünnt werden (Risiko der Ausfällung).
- Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, mit Ausnahme mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem ersten Öffnen: 2 Jahre.

Nach dem Verdünnen: Sofort verwenden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 24 Stunden bei 2 - 8 °C bzw. 25 °C festgestellt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das gebrauchsfertige Arzneimittel sofort nach dem Verdünnen verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Verwendung verantwortlich. Die Aufbewahrungsdauer sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 - 8 °C betragen, es sei denn, die Herstellung der Lösung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Neutralglas (Typ I) mit grauen Elastomerstopfen, verschlossen mit blauen Aluminiumkappen; Inhalt 1 ml bzw. 5 ml Konzentrat.

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 Fair-Med darf nur von ausgebildeten Fachkräften durchgeführt werden.

Angemessener Augenschutz, Einweghandschuhe, Gesichtsmaske und Einwegschrürze 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 Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) zu waschen. Nach Zubereitung der Lösung sind alle in Berührung gekommenen Oberflächen gründlich zu reinigen; Hände und Gesicht sind zu waschen.

Vinorelbin Fair-Med kann als langsamer Bolus (6-10 min) nach Verdünnung in 20-50 ml

0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung gegeben werden. Im Anschluss an die Gabe muss immer eine Infusion mit mindestens 250 ml isotonischer Lösung durchgeführt werden, um die Vene zu spülen.

Vinorelbin Fair-Med darf nur intravenös verabreicht werden. Es ist sehr wichtig sicherzustellen, dass die Kanüle sorgfältig in der Vene platziert ist, bevor die Infusion mit Vinorelbin Fair-Med begonnen wird. Wenn Vinorelbin Fair-Med 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.

Es besteht keine Inkompatibilität zwischen Vinorelbin Fair-Med und Neutralglas-Durchstechflaschen, Infusionsbeuteln aus PVC oder Vinylacetat oder Infusionssystemen mit PVC-Schläuchen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fair-Med Healthcare GmbH
Dorotheenstr. 48
22301 Hamburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-29164

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.05.2010
26.10.2015

10. STAND DER INFORMATION

März 2017

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:

Rezept- und apothekenpflichtig- wiederholte Abgabe verboten