

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vinorelbin Accord 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 10 mg Vinorelbin (als Vinorelbintartrat)

Jede Durchstechflasche mit 1 ml enthält insgesamt 10 mg Vinorelbin (als Tartrat)

Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält insgesamt 50 mg Vinorelbin (als 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 im Bereich von etwa 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:

- 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.
- zur Behandlung von nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom (Stadium 3 oder 4).

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vinorelbin darf nur unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Anwendung von Zytostatika verabreicht werden.

#### Dosierung

##### Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Als Monotherapie beträgt die normale Dosis 25-30 mg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich. Bei einer Kombinationschemotherapie wird die übliche Dosis (25-30 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich.

Maximal verträgliche Dosis pro Gabe: 35,4 mg/m<sup>2</sup> 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 Ansprechraten vor; bei manchen dieser Patienten kann allerdings eine höhere Empfindlichkeit nicht ausgeschlossen werden. Im Alter ändert sich die Pharmakokinetik von Vinorelbin nicht (siehe Abschnitt 5.2).

#### Dosisänderungen

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. Somit 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 mittlerer oder schwerer Leberinsuffizienz nicht verändert. Trotzdem wird bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion als Vorsichtsmaßnahme eine Reduktion der Dosis auf 20 mg/m<sup>2</sup> sowie eine sorgfältige Überwachung der hämatologischen Parameter empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es gibt keine pharmakokinetische Grundlage für die Verringerung der Vinorelbin-Dosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

#### 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 ist kontraindiziert.

***Anweisungen zur Verdünnung des Präparats vor Verabreichung 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 mit 125 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung oder 5%iger (50 mg/ml) 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**

- 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/mm<sup>3</sup> oder schwere, bestehende oder vorangegangene Infektion (innerhalb der letzten 2 Wochen).
- Thrombozytenzahl < 100.000/mm<sup>3</sup>.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine sicheren Verhütungsmaßnahmen treffen (siehe Abschnitt 4.6).
- In Kombination mit einem Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5).

#### **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 ist eine engmaschige Überwachung der hämatologischen Parameter erforderlich (Bestimmung des Hämoglobinspiegels und der Anzahl von Thrombozyten, Neutrophilen und Leukozyten am ersten Tag jeder erneuten Verabreichung), da die Hemmung des hämatopoetischen Systems das Hauptrisiko während der Behandlung mit Vinorelbin darstellt.

Die nicht kumulative Neutropenie mit Nadir zwischen 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  $1.500/\text{mm}^3$  und/oder der Wert der Thrombozyten unter  $100.000/\text{mm}^3$  fällt, muss 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 koronarer 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). Die gleichzeitige Anwendung von Phenytoin (und allen anderen Zytostatika) und Itraconazol (wie bei allen anderen Vinca-Alkaloiden) wird nicht empfohlen.

Jeglicher Augenkontakt muss streng vermieden werden. Es besteht das Risiko einer schweren Reizung und Geschwülbildung an der Hornhaut, wenn das Arzneimittel unter Druck in die Augen gesprüht wird. Nach Augenkontakt ist sofort eine gründliche Spülung mit 0,9%iger (9 mg/ml) physiologischer Kochsalzlösung vorzunehmen 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 muss mit besonderer Aufmerksamkeit beobachtet werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Für alle Zytostatika typische 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 Accord mit starken Modulatoren des Membrantransporters Glykoprotein P angewendet wird, da Vinca-Alkaloide als Substrate für Glykoprotein P dienen und keine speziellen Studien durchgeführt wurden. Die gleichzeitige Anwendung mit 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 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 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 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/m<sup>2</sup>, 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 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 sollte daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der individuell erwartete Nutzen überwiegt die möglichen Risiken. Frauen dürfen während der Behandlung mit Vinorelbin nicht schwanger werden.

Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin muss 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, muss die Möglichkeit einer genetischen Beratung angeboten werden.

##### Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Vinorelbin (siehe Abschnitt 5.3) sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Therapie mit Vinorelbin Accord und für 7 Monate danach eine sichere Kontrazeption anwenden. Männer sollten während der Behandlung mit Vinorelbin und für 4 Monate nach Therapieende eine wirksame Kontrazeption anwenden.

##### 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 für 4 Monate nach Therapieende kein Kind zu zeugen. Vor Beginn der Behandlung soll aufgrund der Möglichkeit einer dauerhaften Unfruchtbarkeit infolge der Therapie mit Vinorelbin 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 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. Häufigkeiten sind definiert als : 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), gemäß der MedDRA-Häufigkeitskonvention und der Systemorgan-Klassifikation.

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.

Zusätzliche Nebenwirkungen, die aus Erfahrungen nach dem Markteinführung und aus klinischen Studien zusammengefasst wurden, 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, 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, neutropenische Infektion G3-4.

#### 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 %), kann auftreten, ist aber nur selten schwerwiegend.

*Nicht bekannt*: Febrile Neutropenie, Panzytopenie, Leukopenie G1-4.

#### 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*: 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 treten sporadisch auf. Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen reversibel.

*Nicht bekannt*: Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie, Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom

#### Herzerkrankungen

*Selten*: Kardiale Ischämien (Angina pectoris, Myokardinfarkt, manchmal tödlich).

*Sehr selten*: Tachykardie, Palpitationen und Herzrhythmusstörungen.

*Nicht bekannt*: kardiales Versagen.

#### Gefäßerkrankungen

*Gelegentlich*: Arterielle Hypotonie, arterielle Hypertonie, Flush und peripheres Kältegefühl.

*Selten*: Schwere Hypotonie, Kollaps.

### 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 Pneumopathie, manchmal mit tödlichem Ausgang, wurde berichtet.

*Nicht bekannt:* Husten G1-2, akutes Atemnotsyndrom, manchmal tödlich, Lungenembolie

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Sehr häufig:* Stomatitis (G1-4: 15 % mit Vinorelbin Accord 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 mit Vinorelbin Accord als Monotherapie selten zu paralytischem Ileus fortschreitet und (G3-4: 4,1%) mit der Kombination von Vinorelbin Accord und anderen Chemotherapeutika.

*Häufig:* Diarrhoe, normalerweise leicht bis mittelschwer.

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

*Nicht bekannt:* Gastrointestinale Blutungen, schwerer Durchfall, Abdominalschmerzen.

### Leber- und Gallenerkrankungen

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

*Nicht bekannt:* Lebererkrankung.

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

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

*Selten:* Generalisierte Hautreaktionen wurden unter Vinorelbin Accord berichtet.

*Nicht bekannt:* Palmar-plantare Erythrodysästhesie, Hauthyperpigmentierung (supravenöse, serpiginöse Hyperpigmentierung).

### Skelettmuskulatur, Bindegewebs - und Knochenkrankungen

*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 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 beobachtet. Eine korrekte Positionierung der Injektionsnadel oder des Katheters sowie der Bolusinjektion, gefolgt von einer freien Venenspülung, kann diese Effekte minimieren.

*Nicht bekannt:* Schüttelfrost G1-2.

### Untersuchungen

*Nicht bekannt:* Gewichtsverlust.

### 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

Überdosierungen können eine schwere Knochenmarksdepression mit Fieber und Infektionen hervorrufen, ebenso wurde über paralytischen Ileus berichtet.

### Notfallmaßnahmen

Je nach Ermessen des Arztes ist eine symptomatische Therapie mit Bluttransfusion und Breitbandantibiotika durchzuführen.

### 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.

Es hemmt die Polymerisation von Tubulin und bindet vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli, während es auf die axonalen Mikrotubuli nur in hohen Konzentrationen wirkt. 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 Accord bei pädiatrischen Patienten sind noch nicht vollständig ermittelt. Klinische Daten aus Phase-II-Studien an 33 und 46 pädiatrischen Patienten mit wiederkehrenden 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/m<sup>2</sup> an Tag 1 und Tag 8 alle 3 Wochen oder einmal wöchentlich über 6 Wochen in Abständen von 8 Wochen erhielten, ergaben keine bedeutsame 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 groß, durchschnittlich 21,2 l.kg<sup>-1</sup> (Bereich: (7,5-39,7 l.kg<sup>-1</sup>), was auf eine ausgeprägte Verteilung im Gewebe hinweist.

Die Bindung an Plasmaproteine ist schwach (13,5%), allerdings bindet Vinorelbin stark an Blutzellen. 78 % der gesamten an Blutzellen gebundenen Vinorelbin-Menge war an Blutplättchen gebunden, 4,8 % an Lymphozyten.

Vinorelbin wird in signifikantem Ausmaß in die Lungen aufgenommen, wie bei chirurgischen Lungenbiopsien festgestellt wurde. Die Konzentration im Lungengewebe war 300 Mal größer als im Plasma. Vinorelbin wurde nicht im Zentralnervensystem gefunden.

### **Biotransformation**

Die Metaboliten von Vinorelbin werden überwiegend 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 Sulfonierung noch Glucuronidierung wurden beobachtet.

### Elimination

Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt durchschnittlich 40 Stunden. Die Plasma-Clearance ist hoch und liegt in der Größenordnung des hepatischen Blutflusses bei durchschnittlich  $0,72 \text{ l}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  (Bereich:  $0,32\text{-}1,26 \text{ l}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ).

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 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 von Vinorelbin ist eine Dosisreduktion bei bestehender Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich.

In einer Studie wurde über die Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Vinorelbin berichtet. Diese Studie wurde an Patientinnen mit Lebermetastasen infolge eines Mammakarzinoms durchgeführt. Eine Änderung der durchschnittlichen Clearance von Vinorelbin wurde nur bei Befall von mehr als  $75\%$  des Lebertolumens durch den Tumor beobachtet.

Eine Phase-I-Studie zur Dosisanpassung wurde an Krebspatienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt: 6 Patienten mit mittelgradiger Einschränkung der Leberfunktion (Bilirubin  $< 2 \times$  Obergrenze des Normalbereiches und Transaminase  $< 5 \times$  Obergrenze des Normalbereiches) wurden mit bis zu  $25 \text{ mg}/\text{m}^2$  behandelt und weitere 8 Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Bilirubin  $> 2 \times$  Obergrenze des Normalbereiches und/oder Transaminase  $> 5 \times$  Obergrenze des Normalbereiches) wurden mit bis zu  $20 \text{ mg}/\text{m}^2$  behandelt. Die mittlere Gesamt-Clearance bei diesen Patientengruppen war vergleichbar mit der von Patienten ohne Einschränkung der Leberfunktion. Mithin ist die Pharmakokinetik von Vinorelbin bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht verändert.

Trotzdem wird als Vorsichtsmaßnahme eine verringerte Dosis von  $20 \text{ mg}/\text{m}^2$  Vinorelbin Accord und die strenge Überwachung der hämatologischen Parameter, bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion, empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Ältere Patienten

Studien mit oral verabreichtem Vinorelbin an älteren Patienten (älter als 70 Jahre) mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) zeigten, dass die Pharmakokinetik von Vinorelbin nicht vom Alter beeinflusst wird und daher keine Dosisanpassung erforderlich ist. 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

Unversehrtes 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 das Produkt sofort nach Verdünnung verbraucht werden, sofern die Methode des Öffnens/Verdünnens nicht das Risiko einer mikrobiellen Kontamination ausschließt.

Falls das Arzneimittel nicht unverzüglich verwendet wird, unterliegen Zeiten und Bedingungen für die Aufbewahrung des angebrochenen Arzneimittels 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.

Lagerbedingungen des verdünnten 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 müssen vorsichtig zusammengesetzt werden, um ein Auslaufen zu vermeiden (die Verwendung eines Luer-Lock-Systems wird empfohlen). Exkrementa 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 Durchstechflaschen aus Glas PVC-Polyethylen- oder Vinylacetat-Beuteln oder Infusionsbesteck mit PVC-Schläuchen. 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 mit 125 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glukoselösung gegeben werden. Im Anschluss an die Gabe muss immer eine Infusion mit mindestens 250 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung 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 B.V.  
Winthontlaan 200  
3526KV Utrecht  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z.Nr.: 137462

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.03.2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27.08.2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

03/2025

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.