

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 3,3 bis 3,8 und einer Osmolarität von etwa 330 mOsm/l.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Vinorelbin ist bei Erwachsenen angezeigt zur Behandlung:

- des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4)
- als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

*Ausschließlich zur intravenösen Anwendung nach angemessener Verdünnung.* Intrathekale Verabreichung ist kontraindiziert und kann einen fatalen Ausgang haben.

vinorelbin axios sollte in Zusammenarbeit mit einem in der Zytostatika-Therapie erfahrenem Arzt angewendet werden.

Dosierung

**Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom**

Als Monotherapie beträgt die normale Dosis 25–30 mg/m<sup>2</sup>, einmal wöchentlich. Bei einer Polychemotherapie hängt der Anwendungsplan von dem jeweiligen Therapieprotokoll ab. Die normale Dosis (25–30 mg/m<sup>2</sup>) kann beibehalten werden, bei gleichzeitiger Reduzierung der Anwendungshäufigkeit auf z. B. Tag 1 und 5 alle drei Wochen oder Tag 1 und 8 alle drei Wochen, entsprechend dem verwendeten Protokoll.

**Fortgeschrittener oder metastasierender Brustkrebs**

Die normale Dosis beträgt 25–30 mg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich angewendet.

Die maximal tolerable Dosis pro Gabe: 35,4 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche.

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 Emp-

findlichkeit nicht ausgeschlossen werden. Altersbedingte Änderungen der Pharmakokinetik von Vinorelbin sind nicht bekannt.

**Patienten mit Leberinsuffizienz**

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

**Patienten mit Niereninsuffizienz**

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

**Kinder und Jugendliche**

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

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

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

**4.3 Gegenanzeigen**

- Eine intrathekale Gabe ist kontraindiziert.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Vincaalkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Neutrophile Granulozytenzahl < 1500/mm<sup>3</sup> oder schwere, bestehende oder vorangegangene Infektion (innerhalb der letzten 2 Wochen).
- Thrombozytenzahl unter 100.000/mm<sup>3</sup>
- Stillen ist während der Behandlung mit Vinorelbin zu unterbrechen (siehe 4.6).
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine sicheren Verhütungsmaßnahmen treffen (siehe 4.4 und 4.6).
- In Kombination mit einer Gelbfieberimpfung (siehe 4.5).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Während der Behandlung sind engmaschige Untersuchungen zur Kontrolle der hämatologischen Parameter durchzuführen (Bestimmung des Hämoglobinspiegels und der Anzahl von Leukozyten, Neutrophilen und

Thrombozyten vor jeder erneuten Infusion), da die Hemmung des hämatopoetischen Systems das Hauptrisiko während der Behandlung mit Vinorelbin darstellt.

Die nicht kumulative Neutropenie mit Nadir zwischen dem Tag 7 und 14 nach der Verabreichung, bei rascher Reversibilität innerhalb von 5–7 Tagen ist die wichtigste dosislimitierende Nebenwirkung. Wenn der Wert der neutrophilen Granulozyten unter 1500/mm<sup>3</sup> und/oder der Wert der Thrombozyten unter 100.000/mm<sup>3</sup> fällt, sollte die Behandlung bis zur Erholung des Knochenmarks verschoben werden.

Wenn der Patient Anzeichen oder Symptome zeigt, die auf eine Infektion hinweisen, ist eine sofortige Untersuchung angezeigt.

Interstitielle Lungenerkrankung wurde am häufigsten bei Japanern festgestellt. Entsprechend sollte diese spezifische Gruppe mit besonderer Aufmerksamkeit behandelt werden.

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

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

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

vinorelbin axios darf nicht mit den Augen in Kontakt kommen; es besteht das Risiko schwerer Irritationen und sogar das Auftreten von Hornhautulzera, wenn das Arzneimittel unter Druck verspritzt wird. Wenn solches geschieht, spülen Sie das Auge sofort mit physiologischer Kochsalzlösung und kontaktieren Sie den Augenarzt.

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

Starke Inhibitoren oder Induktoren für CYP-3A4 können die Vinorelbinspiegel beeinflussen, deshalb ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5, Vinorelbin-spezifische Wechselwirkungen), und in Kombination mit Phenytoin (wie alle Zytostatika) sowie mit Itraconazol (wie alle Vinca-Alkaloide) nicht empfohlen.

Informationen zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Zur Vermeidung des Risikos von Bronchospasmen ist, speziell bei der Kombinationsbehandlung mit Mitomycin C, eine entsprechende Prophylaxe in Betracht zu ziehen. Ambulant therapierte Patienten müssen dahingehend unterrichtet werden, bei Atemnot einen Arzt aufzusuchen.

## vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wegen der geringen renalen Ausscheidung liegen keine pharmakokinetischen Gründe für eine Dosisreduktion bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor, siehe Abschnitt 4.2.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Für alle Zytostatika geltende Wechselwirkungen

Da das Thromboserisiko bei Tumorerkrankungen ansteigt, werden häufig Blutgerinnungshemmer zur Behandlung eingesetzt. Aufgrund der hohen intraindividuellen Variabilität der Blutgerinnung während des Krankheitsverlaufs und aufgrund einer möglichen Wechselwirkung von oralen Blutgerinnungshemmern mit der Chemotherapie muss im Falle einer Behandlung des Patienten mit oralen Blutgerinnungshemmern, der Überwachung des INR-Werts (International Normalized Ratio) besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

#### Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

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

#### Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

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

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

#### Gleichzeitige Anwendung möglich

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

#### Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinca-Alkaloiden auftreten

**Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen**  
**Itraconazol:** Neurotoxizität der Vinca-Alkaloide steigt aufgrund ihres verlangsamten hepatischen Metabolismus an.

#### Gleichzeitige Anwendung möglich

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

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

#### Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinorelbin auftreten

Die Kombination von Vinorelbin mit anderen Arzneimitteln mit bekannter Knochenmarktoxizität, erhöht die Wahrscheinlichkeit des

Auftretens von myelosuppressiven Nebenwirkungen.

CYP 3A4 ist das wichtigste am Abbau von Vinorelbin beteiligte Enzym und die Kombination mit einem Wirkstoff, der dieses Isoenzym induziert (wie Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin, *Hypericum perforatum*) oder hemmt (wie Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) kann die Konzentration von Vinorelbin beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

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

In einer klinischen Phase-I-Studie wurde eine erhöhte Inzidenz von Grad-3/4-Neutropenie vermutet, wenn die Gabe von intravenösem Vinorelbin mit Lapatinib verbunden wurde. In dieser Studie betrug die empfohlene Dosis an intravenös verabreichtem Vinorelbin in einem 3 Wochen Plan an Tag 1 und Tag 8 22,5 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit 1000 mg Lapatinib. Diese Kombination sollte nur mit Vorsicht verabreicht werden.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter  
Frauen, bei denen eine Schwangerschaft auftreten könnte, müssen während der Behandlung und bis zu 3 Monate danach eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung nutzen.

Männern, die mit Vinorelbin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate (mindestens 3 Monate) danach kein Kind zu zeugen. Es wird empfohlen sich vor Behandlungsbeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit durch die Vinorelbinbehandlung über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

#### Schwangerschaft

Für die Anwendung von Vinorelbin während der Schwangerschaft liegen nur unzureichende Daten vor. In Tierstudien wurden Embryotoxizität und Teratogenität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der Ergebnisse der Tierstudien und der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels besteht ein potentiell Risiko für embryonale und fötale Missbildungen.

Vinorelbin sollte aus diesem Grund in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn, der zu erwartende individuelle Nutzen überwiegt das mögliche Risiko. Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft auftritt, sollte die Patientin über das Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt werden und die Patientin sorgfältig überwacht werden. Die Möglichkeit der genetischen Beratung sollte in Betracht gezogen werden.

#### Stillzeit

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

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

Es wurden keine Untersuchungen zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Basierend auf dem pharmakodynamischen Profil beeinflusst Vinorelbin die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht. Bei Patienten, die mit Vinorelbin behandelt werden, ist wegen möglicher Nebenwirkungen jedoch Vorsicht ratsam.

### 4.8 Nebenwirkungen

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

Sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100 bis <1/10), gelegentlich (>1/1.000 bis <1/100), selten (>1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000).

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

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

Detaillierte Nebenwirkungsinformation: Die Reaktionen nach WHO-Klassifikation beschrieben (Grad 1 = G1; Grad 2 = G2; Grad 3 = G3; Grad 4 = G4; Grad 1–4 = G1–4; Grad 1–2 = G1–2; Grad 3–4 = G3–4).

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

**Gelegentlich:** Schwere Sepsis mit anderen Viszeralstörungen. Septikämie.

**Sehr selten:** Septikämie mit Komplikationen und manchmal tödlichem Ausgang.

**Nicht bekannt:** Neutropenische Sepsis mit potenziell tödlichem Ausgang.

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

**Sehr häufig:** Knochenmarkdepression, die vorwiegend zu einer Neutropenie führt (G3: 24,3 %; G4: 27,8 %), innerhalb von 5–7 Tagen reversibel und in der Zeit nicht kumulativ.  
Anämie (G3–4: 7,4 %).  
**Häufig:** Thrombozytopenie (G3–4: 2,5 %).  
**Nicht bekannt:** Febrile Neutropenie, 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 nicht häufig. Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen reversibel.

**Herzerkrankungen**

**Selten:** Kardiale Ischämien (Angina pectoris und/oder reversible EKG-Veränderungen, Myokardinfarkt, manchmal fatal).  
**Sehr selten:** Tachykardie, Palpitationen und Herzrhythmusstörungen.

**Gefäßerkrankungen**

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

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums**

**Gelegentlich:** Dyspnoe und Bronchospasmen können wie mit anderen Vinca-Alkaloiden im Zusammenhang mit einer Vinorelbin-Behandlung auftreten.  
**Selten:** Interstitielle Pneumonien, manchmal fatal.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes**

**Sehr häufig:** Stomatitis (G1–4: 15 % mit Vinorelbin als Monotherapie). Übelkeit und Erbrechen (G1–2: 30,4 % und G3–4: 2,2 %). Eine antiemetische Behandlung kann deren Auftreten reduzieren. Hauptsymptom ist Obstipation (G3–4: 2,7 %), die selten bis zum paralytischen Ileus fortschreiten kann, mit Vinorelbin als Monotherapie und (G3–4: 4,1 %) mit Vinorelbin in Kombination mit anderen Chemotherapeutika. Ösophagitis.  
**Häufig:** Normalerweise leichte bis mäßige Diarroe kann auftreten.  
**Selten:** Paralytischer Ileus; die Behandlung kann nach Wiederherstellung der normalen Darmmotilität wieder aufgenommen werden. Pankreatitis.

**Leber- und Gallenerkrankungen**

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

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

**Sehr häufig:** Eine normalerweise leichte Alopezie kann auftreten (G3–4: 4,1 % bei Vinorelbin als Monotherapie).  
**Selten:** Generalisierte Hautreaktionen (wie Rash, Pruritus, Urtikaria) wurden mit Vinorelbin berichtet.  
**Nicht bekannt:** Hand-Fuß Syndrom.

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

**Häufig:** Myalgie. Arthralgie einschließlich Kieferschmerzen.

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

**Häufig:** Erhöhte Kreatininwerte.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

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

Vinorelbintherapie beobachtet.

**Selten:** Lokale Nekrose wurde beobachtet. Eine korrekte Positionierung der Injektionsnadel oder des Katheters sowie der Bolusinjektion gefolgt von einer freien Venenspülung kann diese Effekte minimieren.

Wie andere Vinca-Alkaloide ist Vinorelbin ein auf der Haut mäßig blasenbildender Arzneistoff.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Symptome

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

Notfallmaßnahmen

Da es kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit intravenös gegebenem Vinorelbin gibt, sind im Falle einer Überdosierung symptomatische Maßnahmen notwendig, z. B.:

- fortlaufende Kontrolle der Vitalzeichen und besonders sorgfältige Überwachung des Patienten.
- tägliche Blutbildkontrolle, um die Notwendigkeit von Bluttransfusionen, der Gabe von Wachstumsfaktoren bzw. einer intensivmedizinischen Versorgung rechtzeitig erkennen und das Infektionsrisiko vermindern zu können.
- Maßnahmen zur Vorbeugung und Therapie eines paralytischen Ileus.
- Überwachung des Kreislaufsystems und der Leberfunktion.
- Die Therapie mit Breitbandantibiotika kann im Falle von Komplikationen aufgrund von Infektionen notwendig sein.

Antidot

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit intravenös gegebenem Vinorelbin.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vinca-Alkaloide und Analoga  
ATC-Code: L01CA04

Vinorelbin ist ein zytostatisches Arzneimittel aus der Familie der Vinca-Alkaloide.

Vinorelbin hemmt die Tubulinpolymerisation und bindet vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli, die axonalen Mikrotubuli werden nur bei hohen Konzentrationen beeinflusst. Die Induktion der Tubulinspiralisierung ist geringer als die unter Vincristin. Vinorelbin blockiert die Mitose in der G<sub>2</sub>-M-Phase und löst den Zelltod in der Interphase oder bei der nachfolgenden Mitose aus.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vinorelbin bei Kindern und Jugendlichen wurde noch nicht nachgewiesen. Klinische Daten aus 2 single arm Phase-II-Studien unter Anwendung von intravenösem Vinorelbin an 33 und 46 pädiatrischen Patienten mit wiederkehrenden soliden Tumoren, einschließlich Rhabdomyosarkom, anderen Weichteiltumoren, Ewing-Sarkom, Liposarkom, Synovialsarkom, Fibrosarkom, Tumor des zentralen Nervensystems, Osteosarkom, Neuroblastom zeigten bei Dosen von 30 bis 33,75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und Tag 8 alle 3 Wochen oder einmal wöchentlich alle 6 oder 8 Wochen keine bedeutende klinische Aktivität. Das Toxizitätsprofil war mit dem von erwachsenen Patienten vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach intravenöser Gabe ist das Konzentrations-Zeit-Profil im Blut durch eine dreifach exponentielle Eliminationskurve charakterisiert. Die terminale Halbwertszeit beträgt im Durchschnitt 40 Stunden. Die Clearance im Blut ist hoch, nahe am hepatischen Blutfluss und beträgt im Durchschnitt 0,72 l/h/kg (Intervall: 0,32–1,26 l/h/kg), während das Verteilungsvolumen im *Steady-State* im Durchschnitt 21,2 l/h/kg groß ist und Zeichen einer ausgedehnten Gewebeverteilung aufweist. Es besteht eine schwache Plasmaeiweißbindung (13,5%), aber eine starke Bindung an Blutzellen, speziell an die Blutplättchen (78%). Die pharmakokinetischen Eigenschaften nach intravenöser Gabe von Vinorelbin erwiesen sich bis zu einer Dosierung von 45 mg/m<sup>2</sup> als linear.

Vinorelbin wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert mit dem Hauptmetaboliten 4-O-Deacetylvinorelbin.

Die renale Ausscheidung ist gering (<20% der Dosis) und besteht hauptsächlich aus der Ausgangssubstanz. Die Ausscheidung über die Galle ist der wichtigste Eliminationsweg, sowohl für die Metaboliten als auch für unverändertes Vinorelbin.

Die Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Verteilung von Vinorelbin wurden nicht untersucht, wegen der geringen renalen Ausscheidung ist eine Dosisreduktion jedoch nicht erforderlich.

Bei Patienten mit Lebermetastasen traten Veränderungen der mittleren Vinorelbin-Clearance nur auf, wenn über 75% der Leber betroffen waren.

Bei 6 an Krebs erkrankten Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Bilirubin ≤2 × UNL und Aminotransferasen ≤5 × UNL) die mit bis zu 25 mg/m<sup>2</sup> behandelt wurden und bei weiteren 8 Krebspatienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin >2 × UNL und/oder Aminotransferasen >5 × UNL) die mit bis zu 20 mg/m<sup>2</sup> behandelt wurden; war die mittlere Gesamt-

clearance in beiden Gruppen ähnlich der bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Diese Daten sind möglicherweise nicht repräsentativ für Patienten mit verminderter Eliminationskapazität; deshalb ist Vorsicht angeraten bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und eine engmaschige Kontrolle der Blutwerte ist erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eine enge Beziehung zwischen der Exposition im Blut und der Reduktion der Leukozyten oder polynukleären Leukozyten wurde nachgewiesen.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

**Mutagenes und kanzerogenes Potenzial**  
 Vinorelbin induzierte im Tierversuch Aneuploidien sowie Polyploidien. Es ist davon auszugehen, dass Vinorelbin auch im Menschen mutagene Wirkungen (Aneuploidien und Polyploidien) auslösen kann. Die Ergebnisse von Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten waren negativ, es wurden jedoch nur niedrige Dosen getestet.

**Reproduktionstoxikologie**  
 In Reproduktionsstudien an Tieren wurden bereits unterhalb therapeutischer Dosierungen Wirkungen festgestellt. Sowohl Embryo- als auch Fetotoxizität wurde beobachtet, wie z. B. intrauterine Wachstumsretardierung und verzögerte Ossifikation. Teratogenität (Fusion der Wirbelkörper, fehlende Rippen) wurden in maternal toxischen Dosen beobachtet. Darüber hinaus waren die Spermatogenese sowie die Sekretion von Prostata- und Samenvesikeln vermindert, die Fertilität bei Ratten war jedoch nicht verringert.

**Sicherheitspharmakologie**  
 Studien zur Sicherheitspharmakologie an Hunden und Affen zeigten keinerlei Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

vinorelbin axios darf nicht mit alkalischen Lösungen verdünnt werden (Gefahr der Ausfällung).  
 Wegen nicht vorhandener Kompatibilitätsstudien darf das Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

*Im unversehrten Behältnis*  
 3 Jahre

**Haltbarkeit nach Öffnen**  
 Der Inhalt der Durchstechflasche muss unmittelbar nach Anbruch verbraucht werden.

**Haltbarkeit nach Verdünnung**  
 Die chemisch-physikalische und mikrobiologische Stabilität des Arzneimittels nach Verdünnung mit den empfohlenen Lösungsmitteln wurde für 24 Stunden bei 2–8 °C und bei 25 °C nachgewiesen. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten muss das Arzneimittel unmittelbar nach Verdünnung verbraucht werden.

Andere Lagerzeiten und -bedingungen nach Anbruch liegen in der Verantwortung des Anwenders und sollte normalerweise nicht

länger als 24 Stunden betragen und bei 2–8 °C erfolgen, ausgenommen, wenn die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt wurde.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

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

**Packungsgrößen:**  
 1 × 1 ml Durchstechflasche  
 10 × 1 ml Durchstechflasche  
 1 × 5 ml Durchstechflasche  
 10 × 5 ml Durchstechflasche

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Die Zubereitung und Verabreichung von Injektionslösungen zytotoxischer Arzneimittel muss durch speziell ausgebildetes Personal mit Kenntnis der verwendeten Arzneimittel erfolgen, unter Bedingungen, die den Schutz der Umgebung und insbesondere den Schutz des damit befassten Personals gewährleistet. Dies erfordert das Vorhandensein eines für diese Zwecke vorgesehenen Arbeitsplatzes. Es ist verboten, in diesem Bereich zu rauchen, zu essen oder zu trinken.

Dem Personal muss geeignetes Arbeitsmaterial zur Verfügung gestellt werden, insbesondere langärmelige Kittel, Schutzmasken, Kopfbedeckungen, Schutzbrillen, sterile Einmal-Handschuhe, Schutzabdeckung für den Arbeitsplatz, Behälter und Sammelbehälter für Abfall.

Spritzen und Infusionssets sollten vorsichtig aufbewahrt werden, um ein Auslaufen zu vermeiden (die Verwendung eines Luer Lock Systems wird empfohlen).

Verschüttete oder ausgelaufene Flüssigkeit muss aufgewischt werden.

Vorsichtsmaßnahmen müssen ergriffen werden, um eine Exposition des Personals in der Schwangerschaft zu vermeiden.

Jeglicher Augenkontakt muss streng vermieden werden. Nach Augenkontakt ist sofort eine gründliche Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung vorzunehmen. Im Falle von Reizungen sollte ein Augenarzt aufgesucht werden. Im Falle eines Hautkontaktes, ist sofort sorgfältig mit Wasser zu spülen.

Nach der Fertigstellung muss jede exponierte Stelle gründlich gereinigt sowie Hände und Gesicht gewaschen werden.

Es besteht keine Inkompatibilität zwischen vinorelbin axios, Glasflaschen, PVC-Beuteln, Polyethylenflaschen oder Polypropylenspritzen.

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

vinorelbin axios darf nur intravenös verabreicht werden. Es ist sehr wichtig sicherzustellen, dass die Kanüle sorgfältig in der Vene platziert ist, bevor die Infusion begonnen wird. Gelangt vinorelbin axios während der Infusion in das umgebende Gewebe, kann es zu einer starken Reizung kommen. In diesem Fall ist die Infusion zu unterbrechen, die Vene mit Kochsalzlösung zu spülen und die verbleibende Dosis über eine andere Vene zu verabreichen. Im Falle einer Extravasation, können Glucocorticoide intravenös gegeben werden, um das Risiko einer Phlebitis zu verringern.

Exkrememente und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

axios Pharma GmbH  
Kammerichstr. 39  
33647 Bielefeld  
Tel.: 0521 988 350  
Fax.: 0521 988 3518  
E-mail: info@axios-pharma.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

89416.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

28. Januar 2014

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin