

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vinorelbin medac 20 mg Weichkapseln
Vinorelbin medac 30 mg Weichkapseln
Vinorelbin medac 80 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält Vinorelbin-Tartrat entsprechend 20 mg Vinorelbin.
Jede Weichkapsel enthält Vinorelbin-Tartrat entsprechend 30 mg Vinorelbin.
Jede Weichkapsel enthält Vinorelbin-Tartrat entsprechend 80 mg Vinorelbin.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede Weichkapsel mit 20 mg Vinorelbin enthält 10,54 mg Sorbitol.
Jede Weichkapsel mit 30 mg Vinorelbin enthält 15,96 mg Sorbitol.
Jede Weichkapsel mit 80 mg Vinorelbin enthält 29,35 mg Sorbitol.

Jede Weichkapsel mit 20 mg Vinorelbin enthält 5 mg Alkohol (Ethanol).
Jede Weichkapsel mit 30 mg Vinorelbin enthält 7,5 mg Alkohol (Ethanol).
Jede Weichkapsel mit 80 mg Vinorelbin enthält 20 mg Alkohol (Ethanol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel
20 mg Weichkapsel: Eine ovale, hellbraune Weichkapsel mit einer Größe von 9,00 mm x 7,00 mm mit dem schwarzen Aufdruck „20“ auf der Oberfläche
30 mg Weichkapsel: Eine längliche, rosafarbene Weichkapsel mit einer Größe von 15,00 mm x 6,00 mm mit dem schwarzen Aufdruck „30“ auf der Oberfläche
80 mg Weichkapsel: Eine längliche, blassgelbe Weichkapsel mit einer Größe von 20,00 mm x 8,00 mm mit dem schwarzen Aufdruck „80“ auf der Oberfläche

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Fortgeschrittenes Mammakarzinom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Erwachsene****– Als Monotherapie:**

empfohlenes Behandlungsschema:

Für die ersten drei Anwendungen:

60 mg/m² Körperoberfläche (KOF), **einmal pro Woche.**

Für weitere Anwendungen:

Nach der dritten Anwendung wird eine Erhöhung der Dosis auf 80 mg/m² KOF einmal pro Woche empfohlen. Ausgenommen sind Patienten, bei denen die Neutrophilenzahl während der ersten 3 Gaben von 60 mg/m² KOF pro Woche auf unter 500/mm³ oder mehr als einmal auf Werte zwischen 500 und 1.000/mm³ abfiel.

Siehe Tabelle 1

Dosisanpassung:

Fällt die Neutrophilenzahl während der Behandlung mit 80 mg/m² KOF/Woche auf

Tabelle 1

Neutrophilenzahl während der ersten 3 Anwendungen mit 60 mg/m ² KOF/Woche	Neutrophile > 1.000	Neutrophile ≥ 500 und < 1.000 (1 Episode)	Neutrophile ≥ 500 und < 1.000 (2 Episoden)	Neutrophile < 500
empfohlene Anfangsdosis für die 4. Anwendung	80	80	60	60

Werte unter 500/mm³ oder mehr als einmal auf Werte zwischen 500 und 1.000/mm³ ab, ist die Verabreichung der nächsten Dosis bis zur Erholung des Neutrophilenwertes zu verschieben und die Dosis für die nächsten 3 Anwendungen von 80 auf 60 mg/m² KOF/Woche zu reduzieren.

Siehe Tabelle 2

Die Dosis kann wieder von 60 auf 80 mg/m² KOF/Woche erhöht werden, wenn – wie für die ersten drei Anwendungen festgelegt – die Neutrophilenzahl während den letzten 3 Dosen zu 60 mg/m² KOF/Woche nicht unter 500/mm³ oder nicht mehr als einmal auf Werte zwischen 500 und 1.000/mm³ abfiel.

– Für die Kombinationsbehandlungen werden Dosis und Schema an den Therapieplan angepasst

In klinischen Studien stellte sich heraus, dass eine orale Dosis von 80 mg/m² KOF einer i. v.-Dosis von 30 mg/m² bzw. eine orale Dosis von 60 mg/m² KOF einer i. v.-Dosis von 25 mg/m² KOF entspricht. Dies war die Grundlage für Kombinationsbehandlungen, bei denen die intravenöse und die orale Darreichungsform abwechselnd verabreicht werden, um die Patientenfreundlichkeit zu verbessern.

Bei Kombinationsbehandlungen werden Dosis und Schema an den Therapieplan angepasst.

Die maximal zulässige Gesamtdosis von 120 mg/Woche bei einer Dosierung von 60 mg/m² Körperoberfläche (KOF) und von 160 mg/Woche bei einer Dosierung von 80 mg/m² KOF sollte auch bei Patienten mit einer KOF von ≥ 2 m² auf keinen Fall überschritten werden.

Spezielle Populationen**Ältere**

In klinischen Studien wurden bezüglich der Ansprechrate keine relevanten Unterschiede bei älteren Patienten gefunden, doch kann eine erhöhte Empfindlichkeit einzelner älterer Patienten nicht ausgeschlossen werden. Altersbedingte Änderungen der Pharmakokinetik von Vinorelbin sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern ist nicht belegt. Die Anwendung bei Kindern

Tabelle 2

Neutrophilenzahl nach der 4. Anwendung bei einer Dosierung von 80 mg/m ² KOF/Woche	Neutrophile > 1.000	Neutrophile ≥ 500 und < 1.000 (1 Episode)	Neutrophile ≥ 500 und < 1.000 (2 Episoden)	Neutrophile < 500
empfohlene Anfangsdosis für die nächste Anwendung	80	80	60	60

wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Leberfunktionsstörung

Vinorelbin kann bei Patienten mit geringgradiger Leberfunktionsstörung (Bilirubin < 1,5 × obere Grenze des Normbereichs (OGN) und ALT und/oder AST zwischen 1,5 und 2,5 × OGN) mit der Standarddosis von 60 mg/m² KOF/Woche angewendet werden. Bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Bilirubin zwischen 1,5 und 3 × OGN, unabhängig vom AST- und ALT-Wert) sollten Vinorelbin medac Weichkapseln mit einer Dosis von 50 mg/m² KOF/Woche angewendet werden. Die Anwendung von Vinorelbin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da nur unzureichende Daten für diese Patientengruppe zur Verfügung stehen, um die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit zu bestimmen (siehe Abschnitte 4.4, 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Eine Änderung der Dosis bei Niereninsuffizienz ist aus pharmakokinetischer Sicht nicht erforderlich, da Vinorelbin medac nur zu einem sehr geringen Teil über die Nieren ausgeschieden wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Vinorelbin medac ist ausschließlich zur oralen Anwendung bestimmt.

Vinorelbin medac Kapseln sind unzerkaut mit Wasser, am besten zu einer Mahlzeit, einzunehmen. Sie sollen sofort geschluckt und nicht gekaut oder gelutscht werden, da die Flüssigkeit im Inneren der Kapsel ein Reizstoff ist und schädlich sein kann, wenn sie mit der Haut, den Augen oder den Schleimhäuten in Kontakt kommt.

Bei der Anwendung von Vinorelbin sind besondere Hinweise zu befolgen (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Vinorelbin oder andere Vinca-Alkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Krankheiten, die die Resorption stark beeinträchtigen
- Vorherige größere chirurgische Resektion von Magen oder Dünndarm

- Neutrophilenzahl $< 1.500/\text{mm}^3$ oder bei schwerer Infektion (akut oder innerhalb der letzten 2 Wochen)
- Thrombozytenzahl $< 100.000/\text{mm}^3$
- Stillen (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten, die eine Langzeit-Sauerstofftherapie benötigen
- Kombination mit Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Vinorelbin medac sollte nur von einem Arzt verordnet werden, der über Erfahrungen in der Chemotherapie sowie über geeignete Mittel zur Überwachung Zytostatikabehandlung verfügt.

Hat ein Patient versehentlich eine Weichkapsel zerkaut oder gelutscht, so hat die austretende Flüssigkeit eine Reizwirkung. In einem solchen Fall ist der Mund mit Wasser oder vorzugsweise physiologischer Kochsalzlösung gründlich auszuspülen.

Wenn die Kapsel zerschnitten oder beschädigt wird, hat die austretende Flüssigkeit bei Kontakt mit Haut, Schleimhaut oder Augen eine Reizwirkung. Beschädigte Weichkapseln dürfen nicht geschluckt werden, sondern sollen zum Arzt oder Apotheker zurückgebracht werden, damit sie ordnungsgemäß entsorgt werden. Nach Haut- oder Schleimhautkontakt soll sofort mit viel Wasser oder vorzugsweise physiologischer Kochsalzlösung gespült werden.

Im Falle von Erbrechen innerhalb weniger Stunden nach Einnahme des Arzneimittels, darf die Verabreichung dieser Dosis nicht wiederholt werden. Eine antiemetische Behandlung z. B. mit oralen 5-HT₃-Antagonisten (wie Ondansetron oder Granisetron) kann das Auftreten von Erbrechen reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Vinorelbin medac Weichkapseln ist die Häufigkeit des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen höher, als bei der i. v.-Darreichungsform. Entsprechend wird eine primäre antiemetische Prophylaxe empfohlen.

Aufgrund des Sorbitolgehaltes dürfen Patienten mit der hereditären Fructoseintoleranz (HFI) dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen an Ethanol (Alkohol), weniger als 100 mg pro Dosis.

Dieses Arzneimittel enthält 5 mg Alkohol (Ethanol) pro 20-mg-Weichkapsel, entsprechend 2,85 %. Die Menge in 20 mg dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein.

Dieses Arzneimittel enthält 7,5 mg Alkohol (Ethanol) pro 30-mg-Weichkapsel, entsprechend 2,85 %. Die Menge in 30 mg dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein.

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Alkohol (Ethanol) pro 80-mg-Weichkapsel, entsprechend 2,85 %. Die Menge in 80 mg dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein.

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Bei der Behandlung sind engmaschige hämatologische Kontrollen notwendig (Bestimmung des Hämoglobingehaltes sowie der Anzahl von Leukozyten, Neutrophilen und Thrombozyten vor jeder neuen Verabreichung).

Die Dosierung sollte sich nach dem hämatologischen Status richten.

- Sinkt die Neutrophilenzahl unter $1.500/\text{mm}^3$ und/oder fällt die Thrombozytenzahl auf Werte unter $100.000/\text{mm}^3$, soll die Therapie bis zur Erholung des Neutrophilen- und Thrombozytenwertes verschoben werden.
- Bezüglich der Dosissteigerung von 60 auf 80 mg/m² KOF pro Woche nach der dritten Anwendung siehe Abschnitt 4.2.
- Kommt es bei der Verabreichung von 80 mg/m² KOF/Woche zu einer Neutropenie $< 500/\text{mm}^3$ oder mehr als einmal zu einer Neutropenie zwischen 500 und $1.000/\text{mm}^3$, soll die nächste Gabe nicht nur bis zur Erholung des Neutrophilenwertes zurückgestellt, sondern auch die Dosis von 80 auf 60 mg/m² KOF/Woche reduziert werden. Die Dosis kann wieder von 60 auf 80 mg/m² KOF/Woche erhöht werden; siehe Abschnitt 4.2.

Während klinischer Studien in denen die Therapie mit 80 mg/m² KOF begonnen wurde, entwickelten einige Patienten, einschließlich jene mit einem schlechten Allgemeinzustand, exzessive neutropenische Komplikationen. Daher wird empfohlen, die Behandlung mit 60 mg/m² KOF zu beginnen und auf 80 mg/m² zu steigern, sofern die Dosis gut vertragen wird, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Wenn bei einem Patienten Anzeichen oder Symptome einer Infektion auftreten, ist eine sofortige diagnostische Abklärung erforderlich.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung an Patienten

- mit einer ischämischen Herzerkrankung in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8)
- mit schlechtem Allgemeinzustand

Eine Behandlung mit Vinorelbin soll nicht gleichzeitig mit einer Strahlentherapie erfolgen, wenn die Leber im Bestrahlungsfeld liegt.

Dieses Arzneimittel ist speziell bei gleichzeitiger Anwendung von Gelbfieber-Impfstoff kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen attenuierten Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei der Kombination von Vinorelbin medac und starken Hemmstoffen oder Induktoren von CYP3A4 (siehe Abschnitt 4.5). Von der Kombination mit Phenytoin wird (wie bei allen Zytostatika) ebenso abgeraten wie von der Kombination mit Itraconazol (wie bei allen Vinca-Alkaloiden). Vinorelbin medac Weichkapseln wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen in folgenden Dosierungen untersucht:

- 60 mg/m² KOF bei Patienten mit geringgradiger Leberfunktionsstörung (Bilirubin $< 1,5 \times \text{OGN}$ und ALT und/oder AST von 1,5 bis $2,5 \times \text{ULN}$)
- 50 mg/m² KOF bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Bilirubin

zwischen 1,5 und $3 \times \text{OGN}$, unabhängig vom AST- und ALT-Wert).

Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Vinorelbin war bei diesen Patienten in den getesteten Dosierungen unverändert. Vinorelbin-Kapseln wurden bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht, daher wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.1 und 5.2).

Da Vinorelbin medac nur zu einem geringen Teil über die Nieren ausgeschieden wird, ist eine Änderung der Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion aus pharmakokinetischer Sicht nicht erforderlich (siehe Abschnitte 4.1 und 5.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die bei allen zytotoxischen Arzneimitteln auftreten können:

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, die Häufigkeit der Kontrolle des INR-Werts (International Normalized Ratio) erhöht werden.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert:

Gelbfieberimpfstoff: Risiko einer tödlichen generalisierten Impfkrankheit.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

Attenuierte Lebendimpfstoffe (für Gelbfieberimpfstoff siehe „Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert“): Risiko einer generalisierten Impfkrankheit, möglicherweise mit tödlichem Ausgang. Das Risiko ist bei Patienten erhöht, die aufgrund der Grunderkrankung immungeschwächt sind. Es wird empfohlen in diesem Fall, soweit vorhanden (Poliomyelitis), einen inaktivierten Impfstoff zu verwenden.

Phenytoin: Risiko der Verschlimmerung von Krämpfen infolge der Verringerung der digestiven Resorption von Phenytoin durch zytotoxische Arzneimittel oder des Verlusts der Wirksamkeit zytotoxischer Arzneimittel aufgrund des erhöhten Lebermetabolismus durch Phenytoin.

Gleichzeitige Anwendung sorgfältig abwägen:

Ciclosporin, Tacrolimus: übermäßige Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation.

Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinca-Alkaloiden auftreten können:

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

Itraconazol: erhöhte Neurotoxizität von Vinca-Alkaloiden aufgrund der Verringerung ihres Lebermetabolismus.

Gleichzeitige Anwendung sorgfältig abwägen:

Mitomycin C: erhöhtes Risiko von Bronchospasmen und Dyspnoe, in seltenen Fällen

wurde eine interstitielle Pneumonitis beobachtet

- Vinca-Alkaloide sind bekannte Substrate des P-Glycoproteins. Obwohl hierzu keine spezifischen Studien vorliegen, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Vinorelbin medac Weichkapseln und starken Modulatoren dieses Membrantransporters Vorsicht geboten.

Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinorelbin auftreten:

Werden Vinorelbin medac Weichkapseln mit anderen Arzneimitteln mit bekannter Knochenmarkstoxizität kombiniert, muss mit einer Verstärkung der myelosuppressiven Wirkung gerechnet werden.

Die Kombination von Vinorelbin medac und Cisplatin über mehrere Behandlungszyklen zeigt keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Allerdings ist die Inzidenz einer Granulozytopenie bei kombinierter Anwendung von Cisplatin und Vinorelbin medac höher als bei einer Monotherapie mit Vinorelbin medac.

Bei der Kombination von Vinorelbin medac mit verschiedenen anderen Chemotherapeutika (Paclitaxel, Docetaxel, Capecitabin und orales Cyclophosphamid) wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionen beobachtet.

CYP3A4 ist das wichtigste am Abbau von Vinorelbin beteiligte Enzym und die Kombination mit einem Inhibitor dieses Iso-Enzyms (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) kann die Konzentration von Vinorelbin im Blut erhöhen und die Kombination mit einem Induktor dieses Iso-Enzyms (z. B. Rifampicin, Phenytoin) kann die Konzentration von Vinorelbin senken.

Antiemetika wie 5HT₃-Antagonisten (z. B. Ondansetron, Granisetron) verändern die Pharmakokinetik von Vinorelbin medac Weichkapseln nicht (siehe Abschnitt 4.4).

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 sollte mit Vorsicht verabreicht werden.

Nahrungsmittel haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Vinorelbin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Vinorelbin bei Schwangeren vor. In Reproduktionsstudien an Tieren erwies sich Vinorelbin als embryo- und fetolethal sowie teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Auf Grundlage der Ergebnisse aus Tierstudien und der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels besteht das mögliche Risiko von embryonalen- und fetalen Missbildungen.

Vinorelbin sollte daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es

sei denn, der individuell erwartete Nutzen überwiegt das mögliche Risiko. Falls eine Schwangerschaft während der Behandlung auftritt, sollte die Patientin über das Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt und sorgfältig überwacht werden. Die Möglichkeit einer genetischen Beratung sollte erwogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie und über mindestens 7 Monate danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vinorelbin in die Muttermilch übergeht.

Das Übergehen von Vinorelbin in die Muttermilch von Tieren wurde nicht untersucht. Da ein Risiko für den Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, muss vor Beginn der Behandlung mit Vinorelbin medac abgestellt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Männern, die mit Vinorelbin medac behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung sowie über mindestens 4 Monate danach kein Kind zu zeugen (siehe Abschnitt 4.3) und sich vor Therapiebeginn, wegen einer möglichen irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Vinorelbin, über die Möglichkeit einer Spermakonservierung beraten zu lassen.

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

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt; aufgrund des pharmakodynamischen Profils hat Vinorelbin jedoch keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings ist bei Patienten, die mit Vinorelbin behandelt werden, angesichts einiger unerwünschter Wirkungen des Arzneimittels Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus klinischen Prüfungen mit insgesamt 316 Patienten (132 Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom und 184 Patienten mit Mammakarzinom), die das empfohlene Dosisschema für Vinorelbin (erste drei Gaben 60 mg/m² KOF/Woche gefolgt von 80 mg/m² KOF/Woche) erhielten, ermittelt.

Die beobachteten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt.

Weitere Nebenwirkungen, zusammengefasst aus Meldungen nach der Zulassung sowie aus klinischen Studien, wurden entsprechend der MedDRA-Klassifikation und mit der Häufigkeitsangabe „Nicht bekannt“ aufgenommen

Die Reaktionen wurden anhand der allgemeinen Toxizitätskriterien des NCI (National Cancer Institute) beschrieben.

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Mit Vinorelbin medac Weichkapseln gemeldete Nebenwirkungen:

Erkenntnisse aus der Anwendung vor der Zulassung:

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Knochenmarksdepression mit Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, gastrointestinale Toxizität mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Stomatitis und Obstipation. Fatigue und Fieber wurden ebenso sehr häufig berichtet.

Erkenntnisse aus der Anwendung nach der Zulassung:

Vinorelbin medac Weichkapsel wird als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika oder zielgerichteten Therapeutika wie Cisplatin oder Capecitabin angewendet.

Die am häufigsten betroffenen Systemorganklassen sind: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Diese Erkenntnisse sind mit den Erfahrungen aus der Anwendung vor der Zulassung identisch.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig:	Bakterielle, virale oder durch Pilze verursachte Infektionen ohne Neutropenie, an verschiedenen Stellen G 1–4: 12,7 %; G 3–4: 4,4 %.
Häufig:	Bakterielle, virale oder durch Pilze verursachte Infektionen, infolge einer Knochenmarksdepression und/oder Beeinträchtigung des Immunsystems (neutropenische Infektionen) sind normalerweise unter adäquater Behandlung reversibel. Neutropenische Infektion G 3–4: 3,5 %.
Nicht bekannt:	Neutropenische Sepsis, Komplizierte Sepsis, manchmal mit tödlichem Ausgang. Schwere Sepsis, manchmal mit anderem Organversagen. Septikämie.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Sehr häufig: Der dosisbegrenzende toxische Effekt ist die Knochenmarkdepression, diese ist reversibel und führt vorwiegend zu einer Neutropenie (G 1–4: 71,5 %; G 3: 21,8 %; G 4: 25,9 %).
Leukopenie G 1–4: 70,6 %; G 3: 24,7 %; G 4: 6 %.
Anämie G 1–4: 67,4 %; G 3–4: 3,8 %.
Thrombozytopenie G 1–2: 10,8 %.
- Häufig: Grad 4 Neutropenie in Verbindung mit Fieber über 38 °C, inklusive febriler Neutropenie: 2,8 %.
- Nicht bekannt: Thrombozytopenie G 3–4. Panzytopenie.

Endokrine Erkrankungen

- Nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Sehr häufig: Anorexie G 1–2: 34,5 %; G 3–4: 4,1 %.
- Nicht bekannt: Schwere Hyponatriämie.

Psychiatrische Erkrankungen

- Häufig: Schlaflosigkeit G 1–2: 2,8 %.

Erkrankungen des Nervensystems

- Sehr häufig: Neurosensorische Störungen G 1–2: 11,1 % waren im Allgemeinen auf den Verlust der tiefen Sehnenreflexe beschränkt und selten schwer.
- Häufig: Neuromotorische Störungen G 1–4: 9,2 %; G 3–4: 1,3 %.
Kopfschmerzen: G 1–4: 4,1 %, G 3–4: 0,6 %.
Schwindelgefühl G 1–4: 6 %; G 3–4: 0,6 %.
Geschmacksstörungen: G 1–2: 3,8 %.
- Gelegentlich: Ataxie Grad 3: 0,3 %.
- Nicht bekannt: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom.

Augenerkrankungen

- Häufig: Sehstörungen G 1–2: 1,3 %.

Herzkrankungen

- Gelegentlich: Herzversagen, Herzrhythmusstörungen.
- Nicht bekannt: Myokardinfarkt bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorgeschichte oder kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Gefäßkrankungen

- Häufig: Arterielle Hypertonie G 1–4: 2,5 %; G 3–4: 0,3 %.
Arterielle Hypotonie G 1–4: 2,2 %; G 3–4: 0,6 %.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Häufig: Dyspnoe G 1–4: 2,8 %; G 3–4: 0,3 %.
Husten: G 1–2: 2,8 %.
- Nicht bekannt: Lungenembolie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Sehr häufig: Übelkeit G 1–4: 74,7 %; G 3–4: 7,3 %.
Erbrechen G 1–4: 54,7 %; G 3–4: 6,3 %; die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen kann durch eine ergänzende Behandlung (wie orale Setrone) verringert werden.
Diarrhoe G 1–4: 49,7 %; G 3–4: 5,7 %.
Stomatitis G 1–4: 10,4 %; G 3–4: 0,9 %.
Schmerzen im Abdomen: G 1–4: 14,2 %.
Obstipation G 1–4: 19 %; G 3–4: 0,9 %, bei Obstipation in der Vorgeschichte und/oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Morphin oder Morphin-ähnlichen Substanzen kann eine ergänzende Behandlung mit Laxanzien sinnvoll sein.
Andere gastrointestinale Störungen: G 1–4: 11,7 %.
- Häufig: Ösophagitis G 1–3: 3,8 %; G 3: 0,3 %.
Dysphagie: G 1–2: 2,3 %.
- Gelegentlich: Paralytischer Ileus G 3–4: 0,9 % [in Ausnahmefällen mit letalem Ausgang], die Behandlung kann nach Wiederherstellung einer normalen Darmmotilität fortgeführt werden.
- Nicht bekannt: Gastrointestinale Blutung.

Leber- und Gallenerkrankungen

- Häufig: Leberfunktionsstörungen: G 1–2: 1,3 %.
- Nicht bekannt: Vorübergehende Erhöhung der Leberwerte.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

- Sehr häufig: Alopezie, üblicherweise mild ausgeprägt G 1–2: 29,4 %.
- Häufig: Hautreaktionen G 1–2: 5,7 %.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

- Häufig: Arthralgie einschließlich Kieferschmerzen.
Myalgie G 1–4: 7 %, G 3–4: 0,3 %.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Häufig: Dysurie G 1–2: 1,6 %.
Andere urogenitale Symptome G 1–2: 1,9 %.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Sehr häufig: Fatigue/Unwohlsein G 1–4: 36,7 %; G 3–4: 8,5 %;
Fieber G 1–4: 13,0 %, G 3–4: 12,1 %.
- Häufig: Schmerzen einschließlich Tumorschmerzen G 1–4: 3,8 %, G 3–4: 0,6 %.
Schüttelfrost: G 1–2: 3,8 %.

Untersuchungen

- Sehr häufig: Gewichtsverlust G 1–4: 25 %, G 3–4: 0,3 %.
- Häufig: Gewichtszunahme G 1–2: 1,3 %.

Für die intravenöse Formulierung von Vinorelbin wurden zudem folgende zusätzliche Nebenwirkungen berichtet: systemische allergische Reaktionen, schwere Parästhesien, Schwäche der unteren Extremitäten, Herzrhythmusstörungen, Hitzewallungen, periphere Kälte, Kollaps, Angina pectoris, Bronchospasmus, interstitielle Pneumopathie, Pankreatitis, Palmar-Plantares-Erythrodyssästhesiesyndrom, akutes Atemnotsyndrom.

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**

Eine Überdosierung mit Vinorelbin medac Weichkapseln kann zu einer Knochenmarkshypoplasie führen, die manchmal mit Infektionen, Fieber, paralytischem Ileus und Leberstörungen einhergeht.

Verfahren für Notfälle

Allgemeine unterstützende Maßnahmen sowie Bluttransfusionen, Wachstumsfaktoren und eine Therapie mit Breitbandantibiotika sollten nach dem Ermessen des Arztes eingeleitet werden. Eine engmaschige Überwachung der Leberfunktion wird empfohlen.

Antidot

Für eine Überdosierung von Vinorelbin medac ist kein Antidot bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Wirkmechanismus

Vinorelbin ist ein antineoplastisches Arzneimittel aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide. Vinorelbin unterscheidet sich von den anderen Vertretern dieser Substanzgruppe durch

einen strukturell veränderten Catharant-hin-Anteil im Molekül. Auf molekularer Ebene wirkt es auf das dynamische Gleichgewicht des Tubulins im Mikrotubuli-Apparat der Zelle. Es hemmt die Polymerisation von Tubulin und bindet vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli, wobei es die axonalen Mikrotubuli nur bei hohen Konzentrationen beeinflusst. Der zu einer Spiralisierung von Tubulin führende Effekt ist bei Vinorelbin geringer ausgeprägt als bei Vincristin. Vinorelbin führt zu einer Blockierung der Mitose in der G2/M-Phase, wobei es in der Interphase oder der darauf folgenden Mitosephase zum Zelltod kommt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vinorelbin medac bei pädiatrischen Patienten ist nicht belegt. Klinische Daten aus zwei einarmigen Phase-II-Studien, in denen Vinorelbin in intravenöser Form bei 33 bzw. 46 pädiatrischen Patienten mit rezidivierenden soliden Tumoren, einschließlich Rhabdomyosarkom, anderen Weichteilsarkomen, Ewing-Sarkom, Liposarkom, Synovialsarkom, Fibrosarkom, Tumoren des zentralen Nervensystems, Osteosarkom und Neuroblastom in Dosen von 30 bis 33,75 mg/m² T1 und T8 alle 3 Wochen oder einmal wöchentlich über 6 Wochen alle 8 Wochen angewendet wurde, zeigten keine relevante klinische Aktivität. Das Toxizitätsprofil war mit dem erwachsener Patienten vergleichbar (Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Vinorelbin wurden im Blut untersucht.

Resorption

Vinorelbin wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert. T_{max} liegt zwischen 1,5 und 3 Stunden, das Blutspiegelmaximum (C_{max}) beträgt nach einer Dosis von 80 mg/m² KOF ungefähr 130 ng/ml.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Vinorelbin beträgt ca. 40 % und wird durch Einnahme der Weichkapseln zu den Mahlzeiten nicht beeinflusst.

Orale Vinorelbin-Dosen von 60 und 80 mg/m² KOF führen zu ähnlichen Blutspiegeln wie jeweils 25 und 30 mg/m² KOF der intravenösen Darreichungsform.

Der Serumspiegel steigt bis zu 100 mg/m² proportional mit der Dosis an. Die interindividuelle Variabilität der Wirkstoffexposition ist nach oraler und intravenöser Verabreichung etwa gleich.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Steady-State ist mit durchschnittlich 21,2 l.kg⁻¹ (Bereich: 7,5–39,7 l.kg⁻¹) groß, was auf eine beträchtliche Gewebeverteilung hinweist.

Die Bindung an Plasmaproteine ist gering (13,5 %). Es erfolgt eine starke Bindung an Blutzellen, besonders Thrombozyten (78 %). Die Aufnahme von Vinorelbin in die Lunge ist signifikant, wie chirurgische Lungenbiopsien ergaben, die eine bis zu 300-fach höhere Konzentration als im Serum ergaben. Vinorelbin wurde im zentralen Nervensystem nicht nachgewiesen.

Biotransformation

Mit Ausnahme des 4-O-Deacetylvinorelbins, das wahrscheinlich durch Carboxylesterasen entsteht, werden die Metabolite von Vinorelbin über CYP3A4, eine Isoform des Cytochrom P450, gebildet. 4-O-Deacetyl-Vinorelbin ist der einzige aktive Metabolit und der hauptsächlich im Blut vorkommende.

Es werden weder Sulfat- noch Glucuronid-Konjugate gefunden.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit beträgt durchschnittlich etwa 40 Stunden. Die Blutclearance ist hoch; sie erreicht nahezu den Wert für die Leberdurchblutung und beträgt durchschnittlich 0,72 l/h/kg (Bereich: 0,32–1,26 l/h/kg).

Die renale Ausscheidung ist gering (< 5 % der verabreichten Dosis) und besteht zum größten Teil aus der Ausgangsverbindung. Die biliäre Ausscheidung ist der vorherrschende Ausscheidungsweg sowohl für unverändertes Vinorelbin, das die wichtigste wiedergefundene Verbindung ist, als auch für seine Metaboliten.

Spezielle Populationen

Nieren- und Leberfunktionsstörung:

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.

Die Pharmakokinetik des oral verabreichten Vinorelbin war bei Patienten mit geringgradiger Leberfunktionsstörung (Bilirubin < 1,5 × OGN und ALT und/oder AST zwischen 1,5 und 2,5 × OGN) nach Verabreichung von 60 mg/m² KOF sowie bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Bilirubin zwischen 1,5 und 3 × OGN, unabhängig vom AST- und ALT-Wert) nach Verabreichung von 50 mg/m² KOF unverändert. Bezüglich Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind keine Daten verfügbar; daher darf Vinorelbin bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere

Eine Studie mit oralem Vinorelbin bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre) mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom zeigte keinen Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Vinorelbin. Aufgrund der allgemein höheren Sensibilität älterer Patienten, ist bei der Erhöhung der Dosis von Vinorelbin medac Weichkapsel jedoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Vinorelbin induzierte Chromosomenschäden, war jedoch im Ames-Test nicht mutagen.

Es wird angenommen, dass Vinorelbin beim Menschen mutagene Wirkungen (Induktion

von Aneuploidie und Polyploidie) hervorrufen kann.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien erwies sich Vinorelbin als embryo-foeto-letal und teratogen.

Bei Hunden, die Vinorelbin in der maximal verträglichen Dosis erhielten, wurden keine hämodynamischen Wirkungen festgestellt; wie bei anderen getesteten Vinca-Alkaloiden wurden lediglich einige geringfügige, nicht signifikante Störungen der Repolarisation festgestellt.

Bei Primaten, die über 39 Wochen wiederholte Dosen von Vinorelbin erhielten, wurden keine Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Ethanol
gereinigtes Wasser
Glycerol
Macrogol 400

Kapselhülle:

Gelatine
Glycerol
Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (Ph. Eur.)
Titandioxid (E 171)
gereinigtes Wasser
Vinorelbin medac 20 mg und 80 mg Weichkapseln – Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Vinorelbin medac 30 mg Weichkapseln – Eisen(III)-oxid (E 172)
Drucktinte
verestertes Schellack (Glaser~ 45 %; 20 % verestert)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
(2S)-Propan-1,2-diol
mittelkettige Triglyceride

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (bei 2 °C–8 °C) lagern und in der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung. Die Weichkapseln sind in kindergesicherten Blisterpackungen verpackt.

Packungsgröße:	
Vinorelbin medac 20 mg Weichkapseln:	Packung mit 1 Blisterpackung mit 1 Weichkapsel
	Packung mit 4 Blisterpackungen mit je 1 Weichkapsel

Vinorelbil medac 30 mg Weichkapseln: Packung mit 1 Blisterpackung mit 1 Weichkapsel

Packung mit 4 Blisterpackungen mit je 1 Weichkapsel

Vinorelbil medac 80 mg Weichkapseln: Packung mit 1 Blisterpackung mit 1 Weichkapsel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Anwendung/Handhabung:

Zum Öffnen der Verpackung:

1. Blisterpackung entlang der schwarz gestrichelten Linie aufschneiden.
2. Weichplastikfolie abziehen.
3. Kapsel durch die Aluminiumfolie drücken.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

7003078.00.00
7003079.00.00
7003080.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27.09.2022

10. STAND DER INFORMATION

06/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt