

Datum: 17.12.2012
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-121128-26006-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Vinorelbin - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: CZ/H/PSUR/0009/001) und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Vinorelbin – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung (nach Verdünnung).

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

<Produkt> ist nach Zubereitung der Lösung streng intravenös über ein Infusionssystem zu verabreichen. Die intrathekale Verabreichung kann tödlich verlaufen. Weitere Hinweise für die Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

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



Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Pharmakokinetik von <Produkt> nicht verändert. Nichtsdestotrotz wird als Vorsichtsmaßnahme bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion eine verringerte Dosis von 20 mg/m² sowie eine strenge Überwachung der hämatologischen Parameter empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion besteht aufgrund der geringen renalen Exkretion keine Notwendigkeit, die Dosis von <Produkt> zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

4.3 Gegenanzeigen

<Produkt> darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen Vinorelbin oder andere Vinca-Alkaloide oder einen der sonstigen in Abschnitt 6.1 genannten Bestandteile;
- bei einer Neutrophilenzahl < 1.500/mm³ oder einer schweren bestehenden oder kurz zurückliegenden (innerhalb der letzten 2 Wochen) Infektion;
- bei Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100.000/mm³)
- in Kombination mit Gelbfieber-Impfstoff (siehe Abschnitt 4.5);
- in der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6);
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

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

Das hauptsächliche Risiko, das mit einer <Produkt>-Therapie verbunden ist, liegt in der Hemmung des hämatopoetischen Systems. Während der Behandlung sind daher in engen Abständen Kontrollen des Blutbildes durchzuführen (Bestimmung des Hämoglobin-Gehaltes und der Zahl der Leukozyten, Neutrophilen und Thrombozyten, jeweils unmittelbar, d. h. am selben Tag, vor einer weiteren Verabreichung).

Die Dosierung ist entsprechend dem hämatologischen Status festzusetzen. Neutropenie stellt die häufigste dosislimitierende unerwünschte Wirkung dar. Dieser Effekt ist nicht kumulativ; die Neutrophilenzahl erreicht ihren Tiefststand zwischen 7 und 14 Tagen nach Verabreichung und ist innerhalb von 5 bis 7 Tagen reversibel. Wenn die Neutrophilenzahl unter 1.500/mm³ und/oder die Thrombozytenzahl unter



100.000/mm³ liegt, ist die Therapie zu unterbrechen, bis Besserung eintritt. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer Infektion ist unverzüglich eine Abklärung durchzuführen.

Vorsichtsmaßnahmen

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

Die Pharmakokinetik von <Produkt> ist bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht verändert (Dosisanpassungen siehe Abschnitt 4.2). <Produkt> sollte nicht gemeinsam mit einer Strahlentherapie verabreicht werden, wenn das Bestrahlungsgebiet die Leber einschließt.

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

Dieses Arzneimittel ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Verabreichung von Gelbfieber-Impfstoff; die gleichzeitige Verabreichung anderer abgeschwächter Lebendimpfstoffe wird nicht empfohlen.

Vorsicht ist erforderlich, wenn <Produkt> gemeinsam mit starken Induktoren oder Inhibitoren von CYP 3A4 angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen, die für Vinorelbin spezifisch sind). Die Kombination mit Phenytoin (wie bei allen Zytostatika) und Itraconazol (wie bei allen Vinca-Alkaloiden) wird nicht empfohlen.

Jede akzidentelle Kontamination des Auges mit der Substanz ist unbedingt zu vermeiden, da die Gefahr schwerer Reizungen oder sogar von Kornea-Ulzerationen besteht, wenn die Lösung unter starkem Druck (Spritzer) ins Auge geraten sollte. Bei jedem Kontakt mit der Lösung sind die Augen unverzüglich mit physiologischer Kochsalzlösung zu waschen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die alle Zytostatika betreffen

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

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

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

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Bei gleichzeitiger Verabreichung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen (für Gelbfieber-Impfstoffe siehe kontraindizierte Kombinationen) besteht die Gefahr generalisierter Impferkrankungen, mit der Möglichkeit eines tödlichen Ausgangs. Ein besonderes Risiko besteht bei Patienten mit bereits bestehender krankheitsbedingter Immunsuppression. Generell wird empfohlen, auf inaktivierte Impfstoffe zurück zu greifen (z. B. Polioimpfung). (siehe Abschnitt 4.4)



Bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenytoin bestehen sowohl eine erhöhte Krampfneigung infolge reduzierter Phenytoin-Aufnahme als auch ein Risiko für verstärkte toxische Wirkungen oder verminderte Wirksamkeit des Zytostatikums infolge der durch Phenytoin verstärkten hepatischen Metabolisierung.

Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht möglich

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

Wechselwirkungen, die alle Vinca-Alkaloide betreffen

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

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

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

Wechselwirkungen, die für Vinorelbin spezifisch sind

Die Kombination von <Produkt> mit anderen Arzneimitteln mit bekannter Knochenmarkstoxizität kann zur Verstärkung myelosuppressiver Reaktionen führen.

Da hauptsächlich CYP 3A4 in den Metabolismus von Vinorelbin involviert ist, kann die Kombination mit starken Inhibitoren dieses Isoenzym (z.B. Ketoconazol, Itraconazol) die Blutspiegel von Vinorelbin erhöhen und die Kombination mit starken Induktoren dieses Isoenzym (z. B. Rifampizin, Phenytoin) die Blutspiegel von Vinorelbin absenken.

Die gemeinsame Gabe von <Produkt> und Cisplatin zeigt keine Auswirkungen auf pharmakokinetische Parameter. Trotzdem war die Inzidenz von Granulozytopenien bei der Gabe von <Produkt> in Kombination mit Cisplatin höher als bei der Gabe von <Produkt> als Monotherapie.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In reproduktionstoxikologischen Studien an Tieren war Vinorelbin – wie alle Zytostatika – embryo-föto-letal und teratogen (siehe Abschnitt 5.3). <Produkt> darf daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Vorliegen einer vitalen Indikation bei schwangeren Patientinnen muss eine ausführliche ärztliche Beratung über das Risiko für schädigende Auswirkungen auf das Ungeborene erfolgen. Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft eintritt, ist soll eine genetische Beratung angeboten werden.

Frauen im gebärfähigen Alter, die <Produkt> erhalten, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie während der Behandlung und innerhalb der ersten 3 Monate nach Abschluss der Behandlung nicht





schwanger werden dürfen und daher in diesen Fällen auf eine sichere Verhütungsmethode anwenden müssen.

Stillzeit

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

Fertilität

Männer, die <Produkt> erhalten, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie während der Behandlung und innerhalb der ersten 3 Monate nach Abschluss der Behandlung kein Kind zeugen dürfen. Männer sollten sich vor Behandlungsbeginn hinsichtlich einer Konservierung der Spermien beraten lassen, da die Behandlung mit Vinorelbin zu irreversibler Infertilität führen kann.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Knochenmarksdepression mit Neutropenie, Anämie, neurologische Störungen, gastrointestinale Toxizität mit Nausea, Erbrechen, Stomatitis und Obstipation, vorübergehende Erhöhungen der Leberfunktionswerte, Alopezie und lokale Phlebitis.

Nebenwirkungen, die häufiger auftreten als Einzelfälle, sind nachfolgend nach System-Organ-Klasse und Häufigkeit geordnet aufgelistet.

Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Der Grad (G) der Toxizität wird entsprechend WHO Klassifikation beschrieben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: bakterielle, virale oder fungale Infektionen an verschiedenen Stellen (Respirationstrakt, Harnwege, GI-Trakt) mit mildem bis mittelschwerem Verlauf und normalerweise reversibel mit der geeigneten Behandlung

Gelegentlich: schwere Sepsis mit Versagen weiterer innerer Organe, Septikämie





Sehr selten: Septikämie mit Komplikationen mit bisweilen tödlichem Ausgang
Nicht bekannt*: Neutropenische Sepsis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Knochenmarksdepression, die hauptsächlich zu Neutropenie führt (Grad 3: 24,3 %; Grad 4: 27,8 %), dieser Effekt ist nicht kumulativ und innerhalb von 5 bis 7 Tagen reversibel

Anämie: Grad 3-4: 7,4 %

Häufig: Thrombozytopenie: Grad 3-4: 2,5 %, jedoch selten schwerwiegend

Nicht bekannt*: Febrile Neutropenie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt*: Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: schwere Hyponatriämie

Nicht bekannt*: Anorexie

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: neurologische Störungen Grad 3-4: 2,7 %, einschließlich Aufhebung der tiefen Sehnenreflexe,

Schwäche der unteren Gliedmaßen nach längerer Behandlungszeit

Gelegentlich: Schwere Parästhesien mit sensorischen und motorischen Störungen

Diese unerwünschten Wirkungen sind üblicherweise reversibel.

Herzerkrankungen

Selten: ischämische Herzerkrankungen (Angina pectoris, Myokardinfarkt)

Sehr selten: Tachykardie, Palpitationen und Arrhythmien

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie, Hypertonie, Hautrötungen, peripheres Kälteempfinden

Selten: Schwere Hypotonie, Kollaps

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Selten: interstitielle Pneumopathie (bei Patienten, die mit einer Kombination von <Produkt> mit Mitomycin behandelt wurden).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Häufig: Diarrhoe: üblicherweise leicht bis mittelgradig

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





Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Alopezie: üblicherweise leicht, Grad 3-4: 4,1 % bei <Produkt> als Monotherapie
Selten: generalisierte Hautveränderungen
Nicht bekannt*: Erythem an Händen und Füßen

Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig Arthralgie (einschließlich Kieferschmerzen), Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle: dazu können Erythem, brennende Schmerzen, Verfärbung der Venen und lokale Phlebitis (Grad 3-4: 3,7 % bei <Produkt> als Monotherapie) gehören

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

Selten: lokale Nekrosen (können durch die korrekte intravenöse Lage der Nadel oder des Venenkatheters und eine Bolus-Injektion, gefolgt von einer ausgiebigen Spülung der Vene, begrenzt werden)

4.9 Überdosierung

Symptome

Überdosierungen mit <Produkt> können zu einer Knochenmarkshypoplasie, manchmal in Verbindung mit Infektionen, Fieber und paralytischem Ileus, führen.

Therapie

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

Antidot

Es ist kein Antidot bei einer Überdosierung mit <Produkt> bekannt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung und Anwendung von <Produkt> darf nur von ausgebildeten Fachkräften durchgeführt werden.

Angemessener Augenschutz, Einweghandschuhe, Gesichtsmaske und Einwegschrürze müssen getragen werden. Allenfalls verschüttete oder ausgelaufene Lösung muss aufgewischt werden.

Jeglicher Kontakt mit dem Auge ist unbedingt zu vermeiden. Bei jedem erfolgten Kontakt ist das Auge unverzüglich und ausgiebig mit physiologischer Kochsalzlösung zu waschen.





Nach Zubereitung der Lösung sind alle in Berührung gekommenen Oberflächen gründlich zu reinigen; Hände und Gesicht sind zu waschen.

Es besteht keine Inkompatibilität von <Produkt> mit neutralen Glasflaschen, PVC-Beuteln, Vinylacetat-Beuteln oder Infusionsbesteck mit PVC-Schläuchen.

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

<Produkt> muss streng intravenös verabreicht werden. Daher ist vor Beginn der Infusion die richtige Lage des Venenkatheters oder der Kanüle in der Vene zu kontrollieren. Infiltrationen der Infusionsflüssigkeit in das umgebende Gewebe während der Applikation können beträchtliche lokale Reizungen hervorrufen. In diesem Fall ist die Applikation abzubrechen, die Vene mit physiologischer Kochsalzlösung zu spülen und die restliche Dosis in eine andere Vene zu applizieren.

Im Fall des Austritts von Infusionslösung in das umgebende Gewebe können unverzüglich Glukokortikoide intravenös verabreicht werden, um das Risiko einer Phlebitis zu verringern.

Beachten Sie, dass Zytostatika und kontaminierte Gegenstände als überwachungsbedürftige Sonderabfälle aus dem medizinischen Bereich einer gesonderten Entsorgung bedürfen (ÖNORM S 2101 sowie S 2104).

* Bitte die Häufigkeiten gemäß SmPC guideline berechnen.

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

