

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bendarelbin 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]).

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

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Vinorelbin (entsprechend 69,25 mg Vinorelbinbis[(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 330mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vinorelbin ist bei erwachsenen Patienten angezeigt zur Behandlung von:

- fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom als Monotherapie oder in Kombination mit einer anderen Chemotherapie
- als adjuvante Behandlung von nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie
- fortgeschrittenem Brustkrebs als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Streng intravenös über ein Infusionssystem nach vorheriger Verdünnung.
Eine intrathekale Gabe kann tödlich sein (s. Abschnitt 4.4).

Hinweise für die Anwendung und Handhabung: siehe Abschnitt 6.6.

Verdünnungsvorschrift

Bendarelbin kann als langsamer Bolus (6 - 10 Minuten) nach Verdünnung in 20 - 50 ml physiologischer Natriumchloridlösung oder 50 mg/ml (5%ige) Glukoselösung oder als Kurzinfusion (20 - 30 min) nach Verdünnung mit 125 ml physiologischer Natriumchloridlösung oder 50 mg/ml (5%ige) Glukoselösung gegeben werden. Im Anschluss an die Gabe sollte immer eine Infusion mit mindestens 250 ml physiologischer Natriumchloridlösung durchgeführt werden, um die Vene zu spülen.

Erwachsene:

- Bei Monotherapie beträgt die normale Dosis 25 - 30 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Vinorelbin einmal wöchentlich.

Bei Kombinationen mit anderen Zytostatika kann die übliche Dosis (25 - 30 mg/m² KOF) normalerweise beibehalten werden, während die Häufigkeit der Behandlung hingegen reduziert wird, z.B. Tag 1 und 5 jede dritte Woche oder Tag 1 und 8 jede dritte Woche entsprechend den Behandlungsprotokollen, die sich in der Therapie der Erkrankung als wirksam erwiesen haben.

Dosierungsänderungen

Die Behandlung ist unter engmaschiger hämatologischer Kontrolle durchzuführen. Gegebenenfalls kann eine toxizitätsbedingte Modifizierung der Dosis notwendig sein (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer wird vom Arzt festgelegt und richtet sich nach dem Zustand des Patienten und nach dem gewählten Therapieschema.

Anwendung bei älteren Patienten

Nach den klinischen Erfahrungen liegen keine Anhaltspunkte für signifikante Unterschiede bei älteren Patienten im Hinblick auf die Ansprechrate vor; bei manchen dieser Patienten kann allerdings eine höhere Empfindlichkeit nicht ausgeschlossen werden. Altersbedingte Änderungen der Pharmakokinetik von Vinorelbin sind nicht bekannt. Siehe auch Abschnitt 5.2.

Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Vinorelbin ist bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberinsuffizienz unverändert. Nichtsdestotrotz werden bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz eine reduzierte Dosis von 20 mg/m² KOF sowie engmaschige hämatologische Kontrollen empfohlen. Siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2.

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Aufgrund der lediglich geringfügigen renalen Ausscheidung besteht bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine pharmakokinetisch begründete Notwendigkeit für eine Reduktion der Bendarelbin-Dosis (siehe Abschnitte 4.4, 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

4.3 Gegenanzeigen

Bendarelbin darf nicht angewendet werden:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Vinorelbin oder andere Vinca-Alkaloide oder sonstige Bestandteile.
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine sicheren Verhütungsmaßnahmen verwenden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- bei schweren Infektionen (akut oder innerhalb der letzten 14 Tage).
- bei Neutropenie (< 1.500/mm³) oder Thrombozytopenie (< 100.000/mm³).
- in Kombination mit Gelbfieberimpfstoffen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Ausschließlich zur intravenösen Anwendung. Eine intrathekale Anwendung ist kontraindiziert.

Bendarelbin sollte nur von einem Arzt verordnet werden, der über Erfahrungen in der Chemotherapie verfügt.

Da die Knochenmarkdepression das mit der Gabe von Bendarelbin verbundene Hauptrisiko ist, sind bei der Behandlung engmaschige hämatologische Kontrollen notwendig (Bestimmung des Hämoglobinspiegels sowie der Anzahl von Leukozyten, Neutrophilen und Thrombozyten vor jeder neuen Verabreichung).

Der dosisbegrenzende toxische Effekt ist meistens eine Neutropenie. Dieser Effekt ist nicht kumulativ, hat seine stärkste Ausprägung zwischen dem 7. und 14. Tag nach der Anwendung und ist schnell reversibel innerhalb von 5 - 7 Tagen. Bei einer Neutropenie ($< 1.500/\text{mm}^3$) und/oder einer Thrombozytopenie ($< 100.000/\text{mm}^3$) ist mit der Behandlung bis zur Erholung zu warten (Anzahl der Neutrophilen $> 1.500/\text{mm}^3$ und der Thrombozyten $> 100.000/\text{mm}^3$).

Bei einer gleichzeitigen Radiatio des Beckens, der Wirbelsäule oder der Röhrenknochen bei Vinorelbin-Gabe ist mit erhöhter Myelotoxizität zu rechnen. Gleiches gilt auch für eine vorhergehende Bestrahlungsbehandlung (< 3 Wochen) der genannten Regionen.

Zeigt der Patient Zeichen einer Infektion, soll eine sofortige Untersuchung erfolgen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Zur Vermeidung des Risikos von Bronchospasmen und Dyspnoe 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 zu rufen.

Bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Leberinsuffizienz ändert sich die Pharmakokinetik von Bendarelbin nicht. Für Dosisanpassungen bei diesen speziellen Patientengruppen siehe Abschnitt 4.2.

Eine Änderung der Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion ist aus pharmakokinetischer Sicht nicht erforderlich, da Bendarelbin nur zu einem geringen Teil über die Nieren ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Behandlung mit Bendarelbin soll nicht gleichzeitig mit einer Strahlentherapie durchgeführt werden, wenn die Leber im bestrahlten Feld liegt.

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

Vorsicht ist geboten bei der Kombination von Bendarelbin mit starken Hemmstoffen oder Induktoren für 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).

Jeglicher Augenkontakt ist unbedingt zu vermeiden: Wenn das Arzneimittel unter Druck versprüht wird, besteht die Gefahr schwerer Augenreizungen bis hin zu Hornhautulzerationen. Bei jeglichen Augenkontakt ist das betroffene Auge unverzüglich mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9 %ige NaCl-Lösung) auszuwaschen.

Neurologische Untersuchungen (ggf. auch EMG-Kontrollen) sind bei andauernder Behandlung mit Bendarelin bzw. bei Patienten mit erhöhtem Risiko vorzunehmen.

Nach Normalisierung der Darmtätigkeit nach dem Auftreten eines paralytischen Ileus kann die Behandlung fortgesetzt werden.

Eine antiemetische Therapie wird aufgrund des sehr häufigen Auftretens von Übelkeit und Erbrechen empfohlen.

Bei Verwendung der intravenösen pharmazeutischen Form von Bendarelin wurde über Lungentoxizität, einschließlich schwerer akuter Bronchospasmen, interstitieller Pneumonitis und des akuten Atemnotsyndroms (ARDS) berichtet. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten des ARDS nach Verabreichung von Vinorelbin betrug eine Woche (Bereich: 3 bis 8 Tage). Bei Patienten, die unklare Dyspnoe entwickeln oder Anzeichen von Lungentoxizität aufweisen, muss die Infusion sofort unterbrochen werden.

Bei japanischen Populationen wurde häufiger über interstitiellen Lungenerkrankungen berichtet. Diese spezifische Bevölkerung sollte mit besonderer Aufmerksamkeit beobachtet werden.

Informationen zu Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

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 Kontrollen des INR-Werts (International Normalized Ratio) erhöht werden.

- Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert:

Die gleichzeitige Anwendung von Gelbfieber-Impfstoff ist kontraindiziert, da das Risiko einer tödlich verlaufenden Impfkrankheit besteht (siehe Abschnitt 4.3).

- Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

Attenuierte Lebendimpfstoffe: Nicht empfehlenswert ist die gleichzeitige Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen (für Gelbfieber-Impfstoff ist die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert), da das Risiko einer möglicherweise tödlich verlaufenden Impfkrankheit besteht. 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 (siehe auch Abschnitt 4.4).

Phenytoin: Es besteht das Risiko einer erneuten Verschlimmerung der Krampfanfälle, da die Absorption des Phenytoins durch das zytotoxische Arzneimittel vermindert wird. Zudem besteht das Risiko Wirksamkeitsverlustes des zytotoxischen Arzneimittels, da der hepatische Metabolismus durch Phenytoin gesteigert wird.

- Gleichzeitige Anwendung sorgfältig abwägen:

Die gleichzeitige Verwendung von Ciclosporin sowie Tacrolimus muss sorgfältig abgewogen werden, da es zu einer exzessiven Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation kommen kann.

Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinca-Alkaloiden auftreten können:

- Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

Nicht empfehlenswert ist die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol, da die Neurotoxizität der Vinca-Alkaloide aufgrund ihres verlangsamten hepatischen Metabolismus ansteigt.

- Gleichzeitige Anwendung sorgfältig abwägen:

Die gleichzeitige Anwendung von Mitomycin C muss sorgfältig abgewogen werden, da das Risiko des Auftretens von Bronchospasmen und Dyspnoe steigt. In seltenen Fällen wurde das Auftreten einer interstitiellen Pneumonie beobachtet.

Vinca-Alkaloide sind Substrate des P-Glykoproteins. Obwohl hierzu keine spezifischen Studien vorliegen, sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Bendarelin und starken Modulatoren dieses Membrantransporters (z. B. Ritonavir, Clarithromycin, Cyclosporin, Verapamil, Chinidin oder die u. a. CYP3A4-Induktoren) Vorsicht geübt werden.

Wechselwirkungen, die spezifisch bei Vinorelbin auftreten können:

Wird Bendarelin mit anderen Substanzen mit bekannter Knochenmarktoxizität kombiniert, muss mit einer Verstärkung der myelosuppressiven Wirkung gerechnet werden.

CYP3A4 ist das Wichtigste am Abbau von Vinorelbin beteiligte Enzym und die Kombination mit einem Wirkstoff, der dieses Iso-Enzym 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 Bendarelin und Cisplatin über mehrere Behandlungszyklen zeigt keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Allerdings ist die Inzidenz einer Granulozytopenie bei kombinierter Anwendung von Cisplatin und Bendarelin höher als bei einer Monotherapie mit Bendarelin.

In einer klinischen Phase I-Studie mit intravenösem Vinorelbin in Verbindung mit Lapatinib zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von 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.

Es gibt Hinweise, dass die 5-Fluorouracil induzierte Mukosatoxizität durch Bendarelin verstärkt werden kann; insbesondere, wenn 5-Fluorouracil in hohen Dosen und als Dauerinfusion in Kombination mit Folsäure angewendet wird. Die Kombination von hochdosiertem Vinorelbin mit Mitomycin C scheint in Einzelfällen zu Zeichen einer erhöhten Lungentoxizität (Bronchospasmen, Dyspnoe) zu führen, wofür eine allergische Genese diskutiert wird. Da Mitomycin C auch die potentielle Lungentoxizität anderer Vinca-Alkaloide gelegentlich verstärkt, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Bendarelin und Mitomycin C bei Patienten mit allergischer Prädisposition (Asthma bronchiale, bekannte Allergien) eine besondere Vorsicht geboten.

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 fetotoxisch sowie als teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Auf Grundlage der Ergebnisse aus den Tierstudien und der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels, besteht das mögliche Risiko von embryonalen und fetalen Missbildungen.

Bendarelbin 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 vor Beginn sowie während der Therapie mit Bendarelbin und bis zu 3 Monaten danach eine sichere Kontrazeption durchführen.

Vinorelbin ist genotoxisch, daher wird auch bei Kinderwunsch nach einer Therapie eine genetische Beratung empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bendarelbin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurde der Übergang von Vinorelbin in die Muttermilch nicht untersucht. Da ein Risiko für den Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, muss vor Beginn der Behandlung mit Bendarelbin abgestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Männern, die mit Bendarelbin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen 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. In Anbetracht des Nebenwirkungsprofils von Vinorelbin wird empfohlen, während der Behandlung mit dieser Substanz entsprechende Vorsicht im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen walten zu lassen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

Sehr häufig (> 1/10)

Häufig (> 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (> 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (>1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (<1/10.000), einschließlich Einzelfälle

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

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepression mit Neutropenie, Anämie, neurologische Störungen, gastrointestinale Toxizität mit Übel-

keit, Erbrechen, Stomatitis und Obstipation, vorübergehende Anstiege von Leberwerten, Alopezie und lokale Phlebitis.

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

Detaillierte Angaben zu den Nebenwirkungen:

Die Nebenwirkungen werden nach der WHO Klassifikation eingestuft (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).

MedDRA Systemorgan-klasse	Häufigkeit der Nebenwirkung					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bakterielle, virale oder Pilzinfektionen an unterschiedlichen Stellen (Respirations-, Harnwegs-, Gastrointestinaltrakt u.a.) in leichter bis mäßiger Ausprägung und bei entsprechender Behandlung gewöhnlich reversibel	Schwere Sepsis, manchmal mit anderem Organversagen. Septikämie.		Komplizierte Septikämie, mit möglicherweise tödlichem Verlauf	Neutropenische Sepsis Neutropenische Infektion G3-4
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Knochenmarkdepression, die hauptsächlich zu einer Neutropenie (G3: 24,3 %, G4: 27,8 %) führt und welche innerhalb von 5 - 7 Tagen reversibel und nicht kumulativ ist. Anämie (G3-4: 7,4 % bei Monotherapie).	Thrombozytopenie (G3-4: 2,5 %) kann auftreten, ist aber selten schwer ausgeprägt.				Febrile Neutropenie Panzytopenie Leukopenie G1-4
Erkrankungen des Immunsystems				Systemische allergische Reaktionen wie anaphylaktischer Schock, Anaphylaxie, Angioödem oder anaphylaktoide Reaktionen		
Endokrine Erkrankungen						Syndrom der gestörten ADH-Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Schwere Hyponatriämie		Anorexie (G1-2: 14 %, G3: 1 %)
Erkrankungen des Nervensystems	Neurologische Störungen (G3-4: 2,7 %), einschließlich Verlust der tiefen Sehnenreflexe Schwäche in den unteren Extremitäten wurde nach längerer Anwendung berichtet.	Schwere Parästhesien mit sensorischen und motorischen Symptomen, die jedoch meist reversibel sind.	Paralytischer Ileus (siehe auch „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“).			Kopfschmerzen Schwindelgefühl Ataxie Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
Herzerkrankungen			Kardiale Ischämien (Angina pectoris, Myokardinfarkt, manchmal tödlich), Tachykardie, Herzrhythmusstörungen	Reversible Veränderungen des Elektrokardiogramms, Palpitationen		Herzversagen

MedDRA Systemorgan-klasse	Häufigkeit der Nebenwirkung					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen			Arterielle Hypotonie, arterielle Hypertonie, Flush und Kälte der Extremitäten	Schwere Hypotonie, Kollaps		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe und Bronchospasmen können in Verbindung mit der Bendarelbil-Behandlung, wie auch mit anderen Vinca-Alkaloiden, auftreten.	Interstitielle Lungenerkrankung, laut Berichten manchmal tödlich		Respiratorische Insuffizienz mit Todesfolge bei vorausgegangener Strahlentherapie Husten G1-2 Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Ösophagitis, Stomatitis (G1-4: 15 % bei Monotherapie). Übelkeit und Erbrechen (G1-2: 30,4 % und G3-4: 2,2 % bei Monotherapie); eine antiemetische Therapie kann das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen reduzieren. Obstipation (G3-4: 2,7 % bei Monotherapie, G3-4: 4,1 % bei Kombination mit anderen Chemotherapeutika), die sich gelegentlich zu einem paralytischen Ileus entwickelt.	Diarrhöe in gewöhnlich leichter bis mäßiger Ausprägung	Paralytischer Ileus (siehe auch „Erkrankungen des Nervensystems“); nach Normalisierung der Darmtätigkeit kann die Behandlung fortgesetzt werden. Schwere Diarrhoe	Pankreatitis.		Gastrointestinale Blutungen Bauchschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	Vorübergehende Erhöhung der Leberwerte (G1-2) ohne klinische Symptome (SGOT bei 27,6 % und SGPT bei 29,3 %).					Leberfunktionsstörungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, zumeist in leichter Ausprägung (G3-4: 4,1 % bei Monotherapie).			Generalisierte Hautreaktionen wie Ausschlag, Pruritus, Urticaria		Palmoplantares Erythrodysästhesie-Syndrom Hauthyperpigmentierung (suprarenöse, serpiginöse Hyperpigmentierung)
Skelettmuskulatur-Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Myalgien, Arthralgien einschließlich Kieferschmerzen				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Anstieg des Kreatinins				Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Venenreizung, Reaktionen an der Injektionsstelle wie Erythem, brennende Schmerzen, Verfärbung der Vene, lokale Phlebitis (G3-4: 3,7 % unter Monotherapie).	Asthenie, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen an verschiedenen Stellen einschließlich thorakaler und Tumorschmerzen.		Lokale Nekrose. Durch exakte Positionierung der Injektionsnadel und gute Nachspülung der Vene kann diese Wirkung begrenzt werden. Gelegentlich kann es erforderlich sein, einen zentralvenösen Zugang zu legen.		Schüttelfrost G1-2
Untersuchungen						Gewichtsabnahme

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

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

Da es kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Vinorelbin gibt, sind im Falle einer Überdosierung symptomatische Maßnahmen notwendig. Zu diesen Maßnahmen zählen:

- Fortlaufende Kontrolle der Vitalzeichen und besonders sorgfältige Überwachung des Patienten.
- Tägliches Blutbild, um die Notwendigkeit von Transfusionen, der Gabe von Wachstumsfaktoren bzw. einer intensivmedizinischen Versorgung rechtzeitig erkennen und das Infektionsrisiko einschätzen zu können.
- Maßnahmen zur Vorbeugung und Therapie eines paralytischen Ileus.
- Überwachung des Kreislaufsystems und der Leberfunktion.

Infektionsbedingte Komplikationen können mit Breitbandantibiotika behandelt werden, ein paralytischer Ileus durch Dekompression über eine Sonde.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Vinca-Alkaloide und Analoga
ATC-Code: L01C A04

Vinorelbinbis[(R,R)-tartrat] bzw. Vinorelbin ist eine antineoplastische Substanz aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide. Vinorelbin, der Wirkstoff von Bendarelbin, unterscheidet sich von den anderen Vertretern dieser Substanzgruppe durch einen strukturell veränderten Catharantin-Anteil im Molekül.

Vinorelbin wirkt auf das Tubulin-Mikrotubulussystem der Zelle. Es verhindert die Polymerisation von Tubulin, wobei es sich vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli anlagert. Axonale Mikrotubuli werden nur bei hohen Wirkstoffkonzentrationen 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- und M-Phase, wobei es in der Interphase oder der darauffolgenden Mitosephase zum Zelltod kommt.

Kinder:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bendarelbin bei pädiatrischen Patienten ist nicht belegt. Klinische Daten von zwei einarmigen Phase-II-Studien, in denen Vinorelbin in intravenöser Form bei 33 und 46 pädiatrischen Patienten mit rezidivierenden soliden Tumoren, einschließlich Rhabdomyosarkomen, anderen Weichgewebesarkomen, Ewing Sarkomen, Liposarkomen, Synovialsarkomen, Fibrosarkomen, Tumoren des zentralen Nervensystems, Osteosarkomen und

Neuroblastomen angewendet wurde, zeigten keine relevante klinische Aktivität. Als i.v. Dosierung wurden 30 bis 33,75 mg/m² KOF (Körperoberfläche), verabreicht entweder an Tag 1 und Tag 8 im 3-wöchentlichen Zyklus oder einmal wöchentlich für 6 Wochen im 8-wöchentlichen Zyklus, eingesetzt. Das Toxizitätsprofil war mit dem von erwachsenen Patienten vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter wurden im Blut ermittelt.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen ist im Fließgleichgewicht mit durchschnittlich 21,2 l/kg (Bereich: 7,5 - 39,7 l/kg) hoch und zeigt eine beträchtliche Gewebeverteilung an.

Die Bindung an Plasmaproteine ist schwach (13,5 %). Allerdings bindet Vinorelbin stark an Blutzellen, insbesondere an Thrombozyten (78 %).

Vinorelbin reichert sich im Lungengewebe an. In einer Untersuchung an biotisch gewonnenem Material ist die Konzentration im Lungengewebe 300-mal höher als im Serum. Vinorelbin wird im zentralen Nervensystem nicht nachgewiesen.

Es zeigt sich, dass intravenös verabreichtes Vinorelbin bis zu Dosen von 45 mg/m² KOF eine lineare Pharmakokinetik aufweist.

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. Alle Metabolite wurden identifiziert und mit Ausnahme von 4-O-Deacetylvinorelbin, dem Hauptmetaboliten im Blut, sind alle inaktiv. Glukuronidierung und Sulfatierung sind an der Metabolisierung von Vinorelbin nicht beteiligt.

Elimination

Nach intravenöser Bolus Injektion oder Infusion beim Menschen wird Vinorelbin aus dem Blut triexponentiell eliminiert. Darauf folgt eine langsame Eliminationsphase mit einer langen terminalen Halbwertszeit.

Die terminale Halbwertszeit beträgt durchschnittlich etwa 40 Stunden. Die Blut-Clearance 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 Elimination von unverändertem Vinorelbin ist gering (<20 % der Dosis). Die biliäre Ausscheidung stellt sowohl für die Metaboliten als auch für unverändertes Vinorelbin (die hauptsächlich wiedergefundene Verbindung) den vorherrschenden Eliminationsweg dar.

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörung

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

In einer ersten Studie wurde über die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Vinorelbin berichtet. Diese Studie wurde bei Mammakarzinom-Patientinnen mit Lebermetastasen durchgeführt und hat ergeben, dass es erst bei einer Beteiligung der Leber von über 75 % zu einer Veränderung der durchschnittlichen Clearance von Vinorelbin kommt. Bei Tumor-Patienten mit hepatischer Dysfunktion wurde eine dosisangepasste Pharmakokinetik-Studie der Phase 1 durchgeführt: 6 Patienten mit mäßiger hepatischer Dysfunktion (Bilirubin ≤ 2 x UNL und Transaminasen ≤ 5 x UNL) wurden mit bis zu 25 mg/m² KOF behandelt und 8 Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion (Bilirubin > 2 x UNL und/oder Transaminasen > 5 x UNL) erhielten bis zu 20 mg/m² KOF. In diesen beiden Patientenuntergruppen ent-

sprach die mittlere Gesamtclearance derjenigen von Patienten mit normaler Leberfunktion. Daraus lässt sich schließen, dass die Pharmakokinetik von Vinorelbin bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht beeinträchtigt ist. Trotzdem wird im Fall einer schweren Leberfunktionsstörung, im Sinne einer Vorsichtsmaßnahme, eine reduzierte Dosis von 20 mg/m² KOF sowie eine engmaschige Überwachung der hämatologischen Parameter empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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.

Ältere Patienten

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

Verhältnis zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

Als Zeichen der Überdosierung kam es bei Versuchstieren zu Haarausfall, Verhaltensanomalien (Erschöpfung, Schläfrigkeit), Lungenschäden, Gewichtsverlust und einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Knochenmarkhypoplasie.

In Untersuchungen zur akuten und chronischen Toxizität trat bei mehreren Tierarten eine dosisabhängige Myelotoxizität auf, die sich auf alle Zellen des Knochenmarks erstreckte. Gelegentlich kam es auch zu einer Atrophie der Lymph- und Milzfollikel. Hohe Dosen führten im Tierversuch zu einem Anstieg der Leberenzyme als Zeichen einer Hepatotoxizität. Hämodynamische Wirkungen wurden bei Hunden, die die höchste tolerierbare Dosis erhielten, nicht festgestellt. EKG-Untersuchungen an Hunden zeigten unter Vinorelbin, wie bei anderen Vinca-Alkaloiden, nur leichte und nicht signifikante Störungen der Erregungsrückbildung. In einer Untersuchung an Primaten wurden bei wiederholter Gabe von Vinorelbin über 39 Wochen keine Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System festgestellt.

In der Literatur wurde vereinzelt über kardiovaskuläre Ereignisse wie Angina pectoris und Myokardinfarkt unter Behandlung mit Vinca-Alkaloiden berichtet.

Mutagenes und kanzerogenes Potenzial

Vinorelbin induziert Chromosomenschäden, zeigt jedoch im AMES-Test kein mutagenes Potential.

Vinorelbin induziert 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 wurden 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

Bendarelbin darf nicht mit alkalischen Lösungen verdünnt werden (Gefahr der Ausfällung).

Das Arzneimittel darf, außer mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es sind keine Inkompatibilitäten zwischen Bendarelbin und farblosem Neutralglas, PVC-Beutel, Vinylacetatbeutel oder PVC-Infusionsbestecken bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis

3 Jahre. Nach Anbruch Rest verwerfen.

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung

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.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im unversehrten Behältnis

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen mit 1 ml oder 5 ml Bendarelbin Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Klare Glasflaschen (Glastyp I) mit Brombutyl-Gummistopfen und Metallkappe mit Polypropylenscheibe.

Die Durchstechflaschen werden mit oder ohne Plastikschtzhülle verpackt.

Packungsgrößen:

- 1 Durchstechflasche mit 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
- 10 Durchstechflaschen mit je 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
- 1 Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
- 10 Durchstechflaschen mit je 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung von Injektions- oder Infusionslösungen 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 sind vorsichtig aufzubewahren, um ein Auslaufen zu vermeiden.

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 Natriumchloridlösung 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.

Zwischen Bendarelbin und Neutralglasflaschen, PVC-; Polyethylen- oder Vinylacetat-Beuteln oder Infusionssets mit PVC-Leitungen bestehen keine Inkompatibilitäten zwischen Inhalt und Behälter.

Bendarelbin kann als langsamer Bolus (6 - 10 min) nach Verdünnung in 20 - 50 ml physiologischer Natriumchloridlösung oder 50 mg/ml (5%ige) Glukoselösung oder als Kurzinfusion (20 - 30 min) nach Verdünnung mit 125 ml physiologischer Natriumchloridlösung oder 50 mg/ml (5%ige) Glukoselösung gegeben werden. Im Anschluss an die Gabe sollte immer eine Infusion mit mindestens 250 ml physiologischer Natriumchloridlösung durchgeführt werden, um die Vene zu spülen.

Bendarelbin 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 Bendarelbin 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 Natriumchloridlösung 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.

Exkrementa und Erbrochenes müssen mit Vorsicht behandelt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

69099.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 12.08.2008
Datum der Verlängerung: 12.08.2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig