

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vinblastinsulfat Teva® 1 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 10 mg Vinblastinsulfat.

1 ml Injektionslösung enthält 1 mg Vinblastinsulfat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine 10 ml Durchstechflasche enthält 90 mg Natriumchlorid (entsprechend 35 mg Natrium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Vinblastinsulfat Teva 1 mg/ml ist eine klare, farblose bis leicht gelbe Lösung.

Osmolarität 286 mOsm/Liter; pH: 3,5-5,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:

- maligne Non-Hodgkin-Lymphome
- Morbus Hodgkin
- fortgeschrittenes Hodenkarzinom
- rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)
- Langerhans-Zell-Histiozytose (Histiozytose X).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur intravenös angewendet werden. Die Anwendung sollte ausschließlich durch Personen erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Vinblastinsulfat verfügen.

**TÖDLICH BEI ANDEREN VERABREICHUNGSARTEN.
ZUR INTRAVENÖSEN ANWENDUNG.**

Im Fall einer fälschlicherweise intrathekalen Anwendung siehe Abschnitt 4.4.

Hinweise zur Anwendung/Handhabung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

Vor jeder Anwendung ist eine Bestimmung der Neutrophilenzahl erforderlich.

Dosierung

Anfangsdosis

Erwachsene:

Es ist sinnvoll, die Behandlung mit einer Einzeldosis von 0,1 mg/kg (3,7 mg/m²) i.v. einmal wöchentlich zu beginnen und anschließend die Leukozytenzahl zu bestimmen, um Aufschluss über die Empfindlichkeit des Patienten gegenüber dem Arzneimittel zu gewinnen.

Vinblastinsulfat Teva[®] 1 mg/ml Injektionslösung

teva

Kinder und Jugendliche:

Es ist sinnvoll, die Behandlung mit einer Einzeldosis von 2,5 mg/m² i.v. zu beginnen und anschließend die Leukozytenzahl zu bestimmen, um Aufschluss über die Empfindlichkeit des Patienten gegenüber dem Arzneimittel zu gewinnen.

Erhaltungsdosis

Vinblastinsulfat ruft eine Leukopenie unterschiedlichen Grades hervor. Deshalb wird empfohlen, das Arzneimittel nicht häufiger als einmal innerhalb von sieben Tagen anzuwenden. Die tägliche Gabe niedriger Vinblastinsulfat-Dosen wird nicht empfohlen, auch wenn dabei insgesamt die empfohlene Wochendosis verabreicht wird, da Häufigkeit und Schweregrad der toxischen Wirkungen zunehmen können. Die Anfangsdosis kann bei Erwachsenen pro Woche um 0,05 mg/kg (oder 1,8 mg/m²) und bei Kindern um 1,25 mg/m² gesteigert werden. Die übliche Dosis beträgt 5,5-7,5 mg/m², wobei sich die durchschnittliche Dosis für Erwachsene auf 0,15-0,2 mg/kg oder 4-6 mg/m² beläuft. Nach Erreichen dieser Höchstdosis, unter der die Leukozytenzahl auf etwa 3.000/mm³ abfällt, sollte keine weitere Dosissteigerung erfolgen. Bei manchen Patienten führen bereits 0,1 mg/kg (oder 3,7 mg/m²) zu Leukopenie, andere benötigen mehr als 0,3 mg/kg (oder 11,1 mg/m²) und in sehr seltenen Fällen 0,5 mg/kg (18,5 mg/m²). Bei den meisten Patienten liegt die wöchentliche Dosis jedoch zwischen 0,15 und 0,2 mg/kg. Nach Bestimmung der Vinblastinsulfat-Dosis, die eine Leukopenie des oben erwähnten Grads hervorruft, sollte die nächst niedrige Dosis in wöchentlichem Abstand als Erhaltungsdosis verabreicht werden. Somit erhält der Patient die höchste Dosis, die noch keine Leukopenie verursacht. Die Höchstdosis für Erwachsene beträgt 0,5 mg/kg (oder 18,5 mg/m²). Die übliche Dosis für Kinder beträgt 7,5 mg/m²; bei Anwendung als Monotherapie sind 12,5 mg/m² angewendet worden.

Die nächste Dosis von Vinblastinsulfat darf erst nach einem Anstieg der Leukozytenzahl auf mindestens 4.000/mm³ angewendet werden, auch wenn das Dosierungsintervall von sieben Tagen bereits verstrichen ist. In manchen Fällen ist bereits vor Eintreten der leukopenischen Wirkung eine onkolytische Aktivität zu beobachten; eine weitere Dosissteigerung ist dann nicht mehr erforderlich. Für eine Erhaltungstherapie von unbestimmter Dauer sollte die höchste Dosis gewählt werden, die im Abstand von sieben bis vierzehn Tagen ambulant verabreicht werden kann, ohne dass die Leukozytenzahl gefährlich absinkt.

Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

Wenn am ersten Behandlungstag eine eingeschränkte Leberfunktion vorliegt, sind in Abhängigkeit von der Bilirubinkonzentration folgende Vinblastinsulfat-Dosen zu wählen: 100 % bei < 25 µmol/l (oder < 1,5 mg/dl) und 50 % bei 25-50 µmol/l (oder < 1,5-3,0 mg/dl). Bei einem Bilirubinwert > 50 µmol/l (oder > 3 mg/dl) sollte Vinblastinsulfat nicht angewendet werden.

Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Da die Metabolisierung und Ausscheidung vorwiegend auf hepatischem Weg erfolgen, ist für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich.

Kombinationstherapie

Bei Anwendung in Kombinationsregimen können die Dosen und Dosierungsintervalle von den oben aufgeführten Angaben zur wöchentlichen Standarddosierung abweichen. Zur korrekten Dosierung in Kombinationsregimen wird auf die einschlägige medizinische Literatur verwiesen.

Art der Anwendung

Vinblastinsulfat Teva 1 mg/ml darf ausschließlich intravenös und nicht intramuskulär, subkutan oder intrathekal angewendet werden.

Die intrathekale Gabe hat tödliche neurotoxische Wirkungen zur Folge und ist daher kontraindiziert.

Die benötigte Dosis von Vinblastinsulfat Teva 1 mg/ml kann entweder in den Schlauch einer laufenden intravenösen Infusion oder direkt in die Vene injiziert werden. Die letztgenannte Anwendungsmethode eignet sich besonders für die ambulante Behandlung der Patienten. Die Injektion kann innerhalb von etwa 1 Minute durchgeführt werden, sofern die Kanüle einwandfrei in der Vene liegt und eine paravasale Injektion unterbleibt, die Zellulitis oder Phlebitis hervorrufen kann. Um einer Paravasation von Vinblastinsulfat vorzubeugen, empfiehlt es sich, venöses Blut in Kanüle und Spritze vor dem Zurückziehen der Kanüle zu aspirieren. Bei Auftreten eines Paravasats ist die Injektion unverzüglich abzubrechen und die restliche Dosis gegebenenfalls in eine andere Vene zu verabreichen. Wegen eines erhöhten Risikos von Reizerscheinungen sollte Vinblastinsulfat nicht in großen Lösungsmittelmengen (z. B. 100-250 ml) verdünnt und nicht als langsame Infusion (über 30-60 Minuten oder länger) gegeben werden. In Zusammenhang mit dem erhöhten Thromboserisiko wird davon abgeraten, Vinblastinsulfat Teva 1 mg/ml in eine Extremität zu verabreichen, in der die Durchblutung gestört ist oder eine Neigung zu Durchblutungsstörungen, z. B. durch Kompression oder Invasion durch den Tumor, Phlebitis oder Varizen, besteht.

Wenn die rekonstituierte Vinblastinsulfat-Injektionslösung in einem anderen Behältnis als der Original-Durchstechflasche aus Glas bereitgestellt wird, z. B. in einer Spritze, so muss dieses Behältnis in einer Umverpackung mit der Aufschrift „Nur zur intravenösen Anwendung“ zur Verfügung gestellt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, ein anderes Vinca-Alkaloid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Leukopenie, die nicht in Zusammenhang mit dem Tumor steht
- schwere unkontrollierte Infektion. Derartige Infektionen müssen vor der Anwendung von Vinblastinsulfat durch antiseptische oder antibiotische Behandlung unter Kontrolle gebracht werden.
- intrathekale Anwendung von Vinblastinsulfat Teva 1 mg/ml
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur unter strenger Aufsicht eines Facharztes für Onkologie angewendet werden, vorzugsweise in Krankenhäusern, die über Erfahrung mit onkologischen Therapien verfügen.

Spritzen, die dieses Arzneimittel enthalten, sind mit der Aufschrift „**Tödlich bei anderen Arten der Anwendung. Nur zur intravenösen Anwendung**“ zu versehen.

Auf Rezeptur bereitgestellte Spritzen, die dieses Arzneimittel enthalten, müssen mit einer Umverpackung mit der Aufschrift „**UMHÜLLUNG NICHT VOR DEM ZEITPUNKT DER INJEKTION ENTFERNEN. Tödlich bei anderen Arten der Anwendung. Nur zur intravenösen Anwendung**“ bereitgestellt werden.

Vinblastinsulfat Teva 1 mg/ml darf nur intravenös verabreicht werden. Eine intrathekale Gabe hat tödliche neurotoxische Wirkungen zur Folge.

Falls nach einer Verabreichung von Vinblastinsulfat Leukopenie mit einer Leukozytenzahl von weniger als $2.000/\text{mm}^3$ auftritt, ist der Patient auf Anzeichen einer Infektion engmaschig zu überwachen, bis die Leukozytenzahl wieder auf normale Werte angestiegen ist. In der Folge einer Therapie mit Vinblastinsulfat ist fünf bis zehn Tage nach der letzten Anwendung mit dem Nadir der Granulozytenzahl zu rechnen. Die Wiederherstellung der Zahl der Granulozyten erfolgt anschließend recht schnell und ist gewöhnlich innerhalb von weiteren 7-14 Tagen abgeschlossen. Patienten mit Hautgeschwüren sowie kachektische und geriatrische Patienten zeigen erhöhte Anfälligkeit für die Auswirkungen einer Leukopenie, die durch Vinblastinsulfat ausgelöst wird. Deshalb wird von der Anwendung von Vinblastinsulfat bei diesen Patientengruppen nachdrücklich abgeraten. Bei Patienten mit einer Knochenmarkinfiltration durch Tumorzellen kann nach der Anwendung von Vinblastinsulfat eine verstärkte Knochenmarksuppression auftreten.

Obwohl die Thrombozytenzahl unter Behandlung mit Vinblastinsulfat normalerweise nicht signifikant absinkt, kann bei Patienten, deren Knochenmark vor kurzem durch Strahlentherapie oder andere Onkolytika geschädigt wurde, eine Thrombozytopenie (weniger als 150.000 Thrombozyten/ mm^3) auftreten. Sofern zuvor keine andere Chemotherapie oder Bestrahlung verabreicht wurde, kommt es nur selten zu einem Rückgang der Thrombozytenzahl auf Werte unterhalb $150.000/\text{mm}^3$, auch wenn Vinblastinsulfat eine signifikante Granulozytopenie verursachen kann. Eine schnelle Erholung von der Thrombozytopenie innerhalb weniger Tage ist die Regel.

Die Wirkung von Vinblastinsulfat auf die Erythrozytenzahl und den Hämoglobinspiegel ist normalerweise unbedeutend, sofern keine anderen Behandlungen komplizierend hinzukommen.

Stomatitis und neurologische Toxizität sind zwar nicht häufig oder von Dauer, können den Patienten aber erheblich beeinträchtigen.

Die langfristige tägliche Gabe niedriger Dosen von Vinblastinsulfat wird nicht empfohlen, auch wenn die wöchentliche Gesamtmenge der empfohlenen Dosierung entspricht. Es ist sehr wichtig, das vorgeschriebene Dosierungsschema genau einzuhalten. Die auf sieben Tagesdosen verteilte Verabreichung eines Mehrfachen der empfohlenen Wochendosis über längere Zeit hat zu Krämpfen, schweren Dauerschäden am Zentralnervensystem und sogar zu Todesfällen geführt.

Männer und Frauen sollten während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen (siehe Abschnitt 4.6).

Zurzeit liegt keine Evidenz dafür vor, dass Vinblastinsulfat beim Menschen karzinogene Wirkungen hat, obwohl einige Patienten nach Bestrahlung und Anwendung von Vinblastinsulfat in Kombination mit alkylierenden Wirkstoffen an Leukämie erkrankt sind. Obwohl es bis heute kein Indiz für eine mutagene Potenz von Vinblastinsulfat gibt, ist bei der Anwendung von Vinblastinsulfat wie bei allen Zytostatika Vorsicht geboten.

Nach der Anwendung von Vinca-Alkaloiden sind akute Dyspnoe und schwere Bronchospasmen aufgetreten. Solche Reaktionen wurden häufiger berichtet, wenn Vinblastinsulfat in Kombination mit Mitomycin C angewendet wurde. Insbesondere bei Patienten mit anamnestisch bekannter pulmonaler Dysfunktion kann eine aggressive Therapie erforderlich sein. Derartige Reaktionen können binnen weniger Minuten oder bis zu mehrere Stunden nach der Injektion von Vinblastinsulfat beziehungsweise bis zu 2 Wochen nach der Verabreichung von Mitomycin auftreten. Die meisten Patienten erholen sich nach Behandlung mit Bronchospasmolytika, Kortikosteroiden und Sauerstoff vollständig. Dennoch ist es bei einigen Patienten

Vinblastinsulfat Teva[®] 1 mg/ml Injektionslösung

teva

zur Entwicklung einer fortschreitenden Dyspnoe gekommen, die eine dauerhafte Anwendung von Kortikosteroiden notwendig machte. Vinblastinsulfat darf in diesem Fall nicht mehr angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist Vorsicht geboten, da mit einer verzögerten Ausscheidung und der Notwendigkeit einer Dosisanpassung zu rechnen ist (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung ist Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Anwendung dieses Arzneimittels mit attenuierten Lebendimpfstoffen, Phenytoin und Itraconazol wird generell nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Es wird eine engmaschige Überwachung des peripheren Nervensystems empfohlen, um eine Dosisanpassung zu ermöglichen.

Während der Remissionseinleitung bei Lymphomen kann es zu einer Erhöhung der Harnsäurespiegel im Serum kommen; daher sollte die Serumharnsäure überwacht oder es sollten geeignete Maßnahmen getroffen werden.

Während der Behandlung mit Vinblastinsulfat ist eine intensive Sonnenlichtexposition zu vermeiden.

Es muss darauf geachtet werden, dass Vinblastinsulfat nicht mit den Augen in Kontakt gerät.

Bei älteren Patienten kann eine bestehende orthostatische Hypotonie verstärkt werden.

Bei Verdacht auf inadäquate ADH-Sekretion sollten die Elektrolytspiegel im Serum und die Flüssigkeitsbilanz überwacht werden.

Es ist möglich, dass während einer Behandlung mit Vinblastinsulfat eine Obstipation als Nebenwirkung auftritt, die gut auf die üblichen Maßnahmen, wie Anwendung von Einläufen oder Laxantien, anspricht. Die Obstipation kann im oberen Kolon lokalisiert sein, so dass das Rektum bei physischer Untersuchung leer vorgefunden wird. Eine Aufnahme des Abdomens hilft diese Situation darzustellen. Für Patienten, die hohe Dosen von Vinblastinsulfat erhalten, wird eine routinemäßige Prophylaxe der Obstipation empfohlen.

Vorsichtsmaßnahmen bei Verabreichung und Rekonstitution

Wird bei der Auflösung und/oder Verabreichung Lösung verschüttet, so besteht das Risiko einer Schädigung der Haut oder der Kornea. In solchen Fällen muss sofort mit reichlich Wasser gespült werden. Bei der Zubereitung und Anwendung sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen für den Umgang mit zytostatischen Wirkstoffen zu treffen, wie das Tragen von Schutzhandschuhen, Gesichtsmaske und Schutzbrille.

Eine Paravasation muss vermieden werden. Ein Übertritt des Arzneimittels während der intravenösen Verabreichung in das umliegende Gewebe kann starke Reizerscheinungen hervorrufen. Die Injektion ist unverzüglich abzubrechen und die restliche Dosis gegebenenfalls in eine andere Vene zu verabreichen.

Nach Auftreten einer Paravasation wurde durch lokale Injektion von Hyaluronidase und Applikation moderater Wärme im Paravasatbereich versucht, das Arzneimittel zu verteilen und die Beschwerden sowie die Entwicklung von Zellulitis und Phlebitis so weit wie möglich zu begrenzen.

Intrathekale Verabreichung von Vinblastinsulfat Teva 1 mg/ml hat tödliche neurotoxische Wirkungen zur Folge.

Nach einer **versehentlichen** intrathekalen Verabreichung von Vinblastinsulfat Teva 1 mg/ml wird die im Folgenden beschriebene Behandlung empfohlen. Bei einem Erwachsenen konnte die progressive Paralyse nach intrathekalen Verabreichung des verwandten Vinca-Alkaloids Vincristinsulfat mit Hilfe der folgenden Behandlung aufgehalten werden. Die Behandlung muss unverzüglich begonnen werden.

1. Lumbal wurde so viel Spinalflüssigkeit entfernt wie es unter Wahrung der Sicherheit möglich war.
2. Der Subarachnoidalraum wurde durch kontinuierliche Infusion über einen in einem lateralen Hirnventrikel liegenden Katheter mit 150 ml Ringer-Laktat-Lösung pro Stunde gespült. Die Flüssigkeit wurde über einen lumbalen Zugang entfernt.
3. Sobald frisch gefrorenes Plasma zur Verfügung stand, wurden 25 ml Plasma mit 1 Liter Ringer-Laktat-Lösung verdünnt und durch den zerebralen Ventrikelkatheter mit einer Geschwindigkeit von 75 ml pro Stunde infundiert. Die Flüssigkeit wurde wiederum durch den lumbalen Zugang entfernt. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde so angepasst, dass in der Spinalflüssigkeit ein Proteinspiegel von 150 mg/ml aufrechterhalten blieb. Nun wurde die Behandlung ab Schritt 3 mit nochmaliger Gabe von einem Liter verdünnten frisch gefrorenen Plasmas wiederholt.
4. 10 g Glutaminsäure wurden über einen Zeitraum von 24 Stunden intravenös verabreicht, gefolgt von 500 mg oral dreimal täglich über 1 Monat oder bis zur Stabilisierung der neurologischen Funktion. Welche Rolle die Glutaminsäure in dieser Behandlung spielt, ist unklar; ihre Anwendung ist möglicherweise nicht essentiell.

- Folinsäure wurde intravenös als Bolusinjektion von 100 mg angewendet und anschließend über 24 Stunden mit einer Geschwindigkeit von 25 mg/h infundiert; daraufhin wurden 1 Woche lang alle 6 Stunden Bolusinjektionen zu jeweils 25 mg gegeben. Pyridoxin wurde alle 8 Stunden in einer Dosis von 50 mg mittels 30-minütiger intravenöser Infusion verabreicht. Die Bedeutung dieser Substanzen für die Verminderung der neurotoxischen Erscheinungen ist unklar.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 35 mg Natrium pro Durchstechflasche entsprechend 1,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wegen des bei Tumorerkrankungen erhöhten Thromboserisikos wird häufig eine gerinnungshemmende Behandlung verabreicht. Auf Grund der hohen intraindividuellen Variabilität der Gerinnungsneigung während Erkrankungen sowie der Möglichkeit von Wechselwirkungen zwischen oralen Antikoagulanzen und antineoplastischer Chemotherapie ist bei einer gleichzeitigen Behandlung eine häufigere Bestimmung der INR (International Normalised Ratio) erforderlich.

Die Kombination von Vinblastinsulfat mit anderen myelotoxischen oder neurotoxischen Wirkstoffen oder mit Bestrahlung größerer Bereiche erhöht das Toxizitätsrisiko. Wenn eine Chemotherapie in Verbindung mit einer Bestrahlung angewendet werden soll, deren Felder die Leber einschließen, ist die Anwendung von Vinblastinsulfat bis zum Abschluss der Strahlentherapie aufzuschieben.

Die Anwendung von Vinblastinsulfat muss bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit bekannter Hemmwirkung auf die Metabolisierung von Arzneistoffen über Isoenzyme des hepatischen Cytochroms CYP3A erhalten, sowie bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vorsichtig erfolgen. Die gleichzeitige Anwendung von Vinblastinsulfat und einem Inhibitor dieses Stoffwechselwegs kann zu früherem Auftreten und/oder erhöhtem Schweregrad von Nebenwirkungen führen.

Bei gleichzeitiger oraler oder intravenöser Anwendung von Digitoxin und Kombinationen chemotherapeutischer Wirkstoffe einschließlich Vinblastinsulfat kann es zu verminderten Digitoxinspiegeln im Blut kommen, so dass die Wirksamkeit von Digitoxin eingeschränkt wird.

Die gleichzeitige orale oder intravenöse Anwendung von Phenytoin und Kombinationen chemotherapeutischer Wirkstoffe einschließlich Vinblastinsulfat kann zu verminderten Phenytoinspiegeln im Blut und zu vermehrten Anfällen führen. Die Phenytoin-Dosis sollte auf Grundlage der Blutkonzentrationen angepasst werden. Der Beitrag von Vinblastinsulfat zu dieser Wechselwirkung ist unklar. Möglicherweise entsteht diese auf Grund einer verminderten Resorption von Phenytoin und einer gesteigerten Metabolisierungs- und Eliminationsgeschwindigkeit.

In Zusammenhang mit der Kombination von Vinblastinsulfat und Mitomycin C wird über schwere, in manchen Fällen irreversible pulmonale Toxizität berichtet, insbesondere bei vorgeschädigtem Gewebe (siehe Abschnitt 4.4). Vinblastinsulfat kann bei Anwendung in einem Kombinationsregime mit Mitomycin zu akuter Atemnot und Lungeninfiltration führen. Fälle von Atemnot mit interstitiellen Lungeninfiltraten wurden bei Patienten berichtet, die ein Kombinationsregime aus Vinblastinsulfat, Mitomycin und Progesteron (MVP) erhalten hatten.

Berichten zufolge verursacht die gleichzeitige Anwendung von Cisplatin eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Vinblastinsulfat.

Es liegen Berichte über das Auftreten von Raynaud-Phänomen und Gangrän nach gleichzeitiger Anwendung von Vinblastinsulfat und Bleomycin sowie über andere vaskuläre Ereignisse (wie Myokardinfarkt und Schlaganfall) nach kombinierter Behandlung mit Vinblastinsulfat, Bleomycin und Cisplatin vor.

Die Neurotoxizität von Cisplatin oder Interferon sowie die Kardiotoxizität von Interferon können durch Vinblastinsulfat verstärkt werden.

Es können pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Vinblastinsulfat und *anderen Zytostatika oder Immunsuppressiva* auftreten, die mit einer Verstärkung der therapeutischen und toxischen Wirkungen einhergehen.

Wechselwirkungen mit *Bestrahlung* während und nach einer Strahlentherapie sind ebenfalls möglich.

Erythromycin kann die Toxizität von Vinblastinsulfat erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von Vinblastinsulfat und Itraconazol kann das Risiko von Neurotoxizität oder paralytischem Ileus erhöhen.

Die Serumspiegel von Antikonvulsiva können durch zytotoxische Wirkstoffe wie Vinblastinsulfat vermindert werden.

Vinblastinsulfat kann die Aufnahme von *Methotrexat* in die Zellen fördern. Wechselwirkungen zwischen Vinblastinsulfat, *alkylierenden Wirkstoffen* und Methotrexat während des Zellzyklus können zu einer Verstärkung des zytotoxischen Gesamteffekts führen.

Patienten, die eine immunsuppressive Chemotherapie erhalten, sollten nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden, da das Risiko einer systemischen Erkrankung besteht, die tödlich verlaufen kann. Dieses Risiko ist bei Patienten, die infolge ihrer Grunderkrankung bereits immunsupprimiert sind, erhöht. Soweit verfügbar, sollte ein inaktivierter Impfstoff verwendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Vinblastinsulfat bei Schwangeren vor. Die pharmakologische Wirkungsweise lässt mögliche schädliche Wirkungen während der Schwangerschaft vermuten. Präklinische Studien haben Genotoxizität, Teratogenität und anderweitige Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Vinblastinsulfat darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Falls eine Behandlung mit Vinblastinsulfat während der Schwangerschaft zwingend notwendig erscheint oder während der Behandlung eine Schwangerschaft eintritt, sollte die Patientin über die Risiken für das Ungeborene aufgeklärt und engmaschig überwacht werden. Die Möglichkeit einer genetischen Beratung sollte in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vinblastinsulfat in die Muttermilch übergeht. Vinblastinsulfat ist während der Stillzeit kontraindiziert. Das Stillen muss für die Dauer der Behandlung mit Vinblastinsulfat unterbrochen werden.

Kontrazeptiva

Männer und Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und bis zu mindestens 3 Monate, besser aber bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Vinblastinsulfat zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Fertilität

Vinblastinsulfat kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen. Wie bei vielen Arzneimitteln liegen über die Wirkungen von Vinblastinsulfat auf die Spermatogenese keine Erkenntnisse vor. Eine Aspermie beim Menschen ist beschrieben. Tierstudien deuten auf einen Abbruch der Teilung in der Metaphase und degenerative Veränderungen der Keimzellen hin (siehe Abschnitt 5.3). Nach Behandlung mit Vinblastinsulfat kann es sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu einer reversiblen oder irreversiblen Infertilität kommen. Bei einigen mit Vinblastinsulfat in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelten Patientinnen ist Amenorrhoe aufgetreten, die häufig reversibel war. Männer sollten vor der Behandlung mit Vinblastinsulfat eine Beratung über die Konservierung von Spermien einholen.

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

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen dieses Arzneimittels auf die Verkehrstüchtigkeit vor. In Anbetracht der Nebenwirkungen ist die Möglichkeit einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit nicht auszuschließen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Anwendung von Vinblastinsulfat scheint im Allgemeinen mit der angewendeten Dosis in Zusammenhang zu stehen. Die meisten Nebenwirkungen dauern normalerweise nicht länger als 24 Stunden an.

Die unten stehenden Nebenwirkungen sind nach folgenden Häufigkeitsangaben aufgeführt:

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)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Leukopenie stellt die häufigste Nebenwirkung und in der Regel den dosislimitierenden Faktor dar.

Häufig: Anämie, Thrombozytopenie und Myelosuppression

Nicht bekannt: Hämolytische Anämie

Endokrine Erkrankungen

Selten: Sowohl unter der empfohlenen Dosis als auch nach Anwendung höherer Dosen wurde über das Auftreten von SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) berichtet (siehe auch Abschnitt 4.9).

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression

Nicht bekannt: Psychose

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Parästhesien, Verlust der tiefen Sehnenreflexe

Selten: Taubheitsgefühl, periphere Neuritis, Kopfschmerzen, Krämpfe, Schwindel. Fälle von Apoplexie (CVA = cerebrovascular accident) wurden bei Patienten berichtet, die eine kombinierte Chemotherapie mit Bleomycin, Cisplatin und Vinblastinsulfat erhielten.

Nicht bekannt: Neurogene Schmerzen (in Gesicht und Kiefer), periphere Neuropathie, Stimmbandparese

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Schwere epitheliale Erosionen mit Blepharospasmus, Schwellung des Lids und der präaurikulären Lymphknoten nach Kontakt mit der Hornhaut.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Ototoxizität, vestibuläre und auditorische Schädigung des achten Hirnnerven. Die Manifestationen umfassen partielle oder vollständige Taubheit, die vorübergehend oder dauerhaft sein kann, und Gleichgewichtsstörungen einschließlich Benommenheit, Nystagmus und Drehschwindel.

Nicht bekannt: Tinnitus

Herzerkrankungen

Selten: Sinustachykardie, Angina pectoris, AV-Block, Arrhythmie

Nicht bekannt: Fälle von Myokardinfarkt wurden bei Patienten berichtet, die eine kombinierte Chemotherapie mit Bleomycin, Cisplatin und Vinblastinsulfat erhielten.

Gefäßkrankungen

Nicht bekannt: Es wurden anfallsweise auftretende Hypertonie und schwere Hypotonie beobachtet. Fälle von Raynaud-Phänomen wurden bei Patienten berichtet, die eine kombinierte Chemotherapie mit Bleomycin, Cisplatin und Vinblastinsulfat zur Behandlung von Hodentumoren erhielten.

Orthostatische Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Pharyngitis

Nach der Anwendung von Vinca-Alkaloiden wurde akute Atemnot (Bronchospasmen) berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig oder zuvor Mitomycin C erhalten haben, kann es binnen weniger Minuten oder bis zu mehreren Stunden nach Anwendung von Vinblastinsulfat beziehungsweise bis zu 2 Wochen nach der Verabreichung von Mitomycin C infolge der pulmonalen Toxizität dieser Kombination zu Dyspnoe, Rasselgeräuschen, infiltrativen Veränderungen und Lungenfunktionsstörungen kommen. Beide Arzneimittel sind unverzüglich abzusetzen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen

Häufig: Verstopfung (siehe Abschnitt 4.4), Ileus, Blutung aus einem älteren peptischen Ulkus, hämorrhagische Enterokolitis, rektale Blutungen, Anorexie und Diarrhoe

Nicht bekannt: Stomatitis, Magenschmerzen, Bauchschmerzen, Empfindlichkeit der Ohrspeicheldrüsen

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Leberfibrose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Haarausfall, der in der Regel nicht vollständig ist; in einigen Fällen setzt das Haarwachstum bereits unter der Erhaltungstherapie wieder ein.

Bläschenbildung im Mund und auf der Haut wurde berichtet.

Nicht bekannt: Dermatitis, Phototoxizität

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Muskelatrophie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Harnretention, thrombotische Mikroangiopathie mit Niereninsuffizienz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Verminderte Fruchtbarkeit, Aspermie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort

Gelegentlich: Schmerzen am Ort des Tumors, allgemeines Krankheitsgefühl

Nicht bekannt: Schwäche, Fieber, Paravasation ins Subkutangewebe während der intravenösen Injektion der Vinblastinsulfat-Lösung kann zu Zellulitis, Nekrose und Thrombophlebitis führen, Schmerzen an der Injektionsstelle insbesondere nach Injektion in kleine Gefäße.

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 von Vinblastinsulfat führt zu einer Verstärkung der unerwünschten Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8). Knochenmarksuppression, insbesondere Leukopenie können stärker in Erscheinung treten. Außerdem können neurotoxische Wirkungen (Parästhesien, periphere Neuropathie) auftreten, die denen nach Gabe von Vincristinsulfat beobachteten ähneln.

Behandlung

Es gibt kein Antidot für Vinblastinsulfat. Die Behandlung erfolgt symptomatisch und unterstützend.

Es ist ratsam, die Anwendung von Vinblastinsulfat zu beenden. Falls nötig sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen ergriffen werden und Bluttransfusionen erfolgen. Im Fall einer Überdosierung wird folgende Behandlung empfohlen:

1. Verhütung der Auswirkungen des „Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion“ durch Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr und Anwendung eines Diuretikums, das auf die Funktion der Henleschen Schleife und des distalen Tubulus wirkt.
2. Anwendung eines Antikonvulsivums.
3. Flüssignahrung, um einem möglichen Ileus vorzubeugen.
4. Herz-Kreislauf-Überwachung
5. Tägliche Beurteilung des Blutbilds.
6. Tierstudien deuten darauf hin, dass Folsäure eine protektive Wirkung haben könnte. Die Anwendung von Folsäure kann entsprechend dem folgenden Schema vorgenommen werden:
100 mg i.v. alle 3 Stunden über einen Zeitraum von 48 Stunden und alle 6 Stunden während der nächsten 48 Stunden.

Das Arzneimittel scheint durch Hämodialyse nicht wirksam entfernt zu werden.

Auf Grundlage des pharmakokinetischen Profils ist damit zu rechnen, dass erhöhte Spiegel über einen Zeitraum von mindestens 72 Stunden bestehen bleiben.

Wenn Vinblastinsulfat oral eingenommen wurde, kann Aktivkohle in wässriger Suspension per os zusammen mit einem Abführmittel gegeben werden. Die Anwendung von Colestyramin in dieser Situation ist nicht dokumentiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Vinca-Alkaloide und Analoga
ATC-Code: L01CA01

Vinblastin gehört zu den Vinca-Alkaloiden. Es bindet an Tubulin und unterbricht die mikrotubuläre Funktion sowohl durch Unterbindung der Polymerisation als auch durch Induktion einer Depolymerisation gebildeter Mikrotubuli. Dadurch wird die normale Reorganisation des mikrotubulären Netzwerks gestört, das für die Interphase und Mitose benötigt wird. Neben der Unterbrechung der Mitose scheinen Vinca-Alkaloide auch zytotoxische Wirkungen auf nicht proliferierende Zellen in der G1- und S-Phase hervorzurufen.

Hämatologische Wirkungen: Während der Behandlung mit Vinblastinsulfat muss mit Leukopenie gerechnet werden; die Leukozytenzahl ist ein wichtiger Anhaltspunkt, an dem sich die Durchführung der Behandlung orientiert. Im Allgemeinen nehmen Grad und Dauer der Leukopenie mit steigender Dosis zu.

Nach Einleiten der Therapie mit Vinblastinsulfat ist die niedrigste Leukozytenzahl 5-10 Tage nach der letzten Anwendung zu erwarten. Anschließend erholt sich die Leukozytenzahl relativ schnell (innerhalb von 7-14 Tagen). Unter der niedriger dosierten Erhaltungstherapie stellt Leukopenie in der Regel kein Problem dar. Obwohl die Thrombozytenzahl normalerweise infolge der Behandlung mit Vinblastinsulfat nicht signifikant abnimmt, kann es sporadisch zu schwerer Thrombozytopenie kommen; dies ist jedoch seltener der Fall als bei anderen Zytostatika.

Bei Patienten mit einer Knochenmarkdepression infolge vorangegangener Strahlentherapie oder Behandlung mit anderen Onkolytika kann Thrombozytopenie (weniger als 200.000 Thrombozyten pro mm^3) auftreten. Wurde zuvor keine Strahlen- oder andere Chemotherapie angewendet, sinkt die Thrombozytenzahl nur selten auf Werte unter $200.000/\text{mm}^3$, auch wenn Vinblastin eine deutliche Leukopenie hervorruft. In der Regel klingt die Thrombozytopenie innerhalb weniger Tage ab. Die Wirkung von Vinblastin auf die Erythrozytenzahl und den Hb-Spiegel ist normalerweise unbedeutend, sofern keine anderen Behandlungen komplizierend hinzukommen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Vinblastin verteilt sich über ein großes Volumen von bis zu 27,3 Liter/kg. In Studien an Ratten waren 2 Stunden nach Injektion von radiomarkiertem Vinblastin die höchsten Konzentrationen an Radioaktivität in Lunge, Leber, Milz und Nieren zu verzeichnen. Vinblastin wird zum größten Teil (> 99 %) an Serumproteine gebunden. Vinblastin wird zu dem aktiven Metaboliten Deacetylvinblastin verstoffwechselt.

Nach schneller intravenöser Injektion weist der Rückgang der Serumkonzentration von Vinblastin drei Phasen auf (bei großer inter- und intraindividuellem Variabilität):

- steiler Konzentrationsabfall (Alpha-Phase, Halbwertszeit 4 Minuten)
- relativ kurze intermediäre Phase (Beta-Phase, Halbwertszeit 1,6 Stunden)
- wesentlich längere Endphase (Gamma-Phase, Halbwertszeit 25 Stunden mit einer Spanne von 17-31 Stunden)

Da der wichtigste Ausscheidungsweg über die Galle führen könnte, kann die Toxizität dieses Arzneimittels bei gestörter Ausscheidung über die Galle verstärkt sein. Nach Injektion von radiomarkiertem Vinblastin bei Patienten wurden 10 % der Radioaktivität in den Faeces und 14 % im Urin wieder gefunden, während der Verbleib der restlichen Radioaktivität ungeklärt blieb. Die systemische Clearance beträgt 0,74 l/kg/h.

Vinblastin passiert die Blut-Hirn-Schranke nur in begrenztem Maß, sodass nach intravenöser Gabe keine therapeutischen Konzentrationen im Liquor auftreten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionsstudien an Tieren haben schädliche Wirkungen auf die Fertilität sowie embryotoxische Wirkungen gezeigt. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden eine Hemmung der Spermatogenese und gastrointestinale Toxizität festgestellt. Verschiedene Genotoxizitätstests haben ergeben, dass Vinblastin chromosomale Anomalien, Mikronuklei und Polyploidie hervorrufen kann. Vinblastin ist möglicherweise karzinogen. Weitere präklinische Informationen liefern keine über die Angaben in den klinischen Abschnitten hinausgehenden Erkenntnisse.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität nach Zubereitung wurde bei Lagerung bei Raumtemperatur (15 - 25 °C) und Raumbeleuchtung für 6 Stunden nachgewiesen, bei einer Verdünnung auf 0,5 mg/ml in 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glukoselösung.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unmittelbar nach dem Öffnen verwendet werden. Wird die Injektionslösung nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen für die Aufbewahrung verantwortlich. Die Injektionslösung sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 - 8 °C gelagert werden, es sei denn die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 - 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Lösung in einer farblosen Typ I Durchstechflasche aus Glas mit einem Bromobutyl-Gummistopfen mit einem weißen Aluminium-Schnapp-Deckel.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Vinblastinsulfat soll nur von oder unter Kontrolle von Ärzten mit ausreichender Erfahrung in der chemotherapeutischen Tumorbehandlung angewendet werden.

Zubereitung

Zytostatika sollten nur von speziell geschultem Personal, das mit dem Umgang mit Zytostatika vertraut ist, zur Anwendung vorbereitet werden.

Herstellung der Injektionslösung und Befüllen der Spritzen sollte nur in dem dafür vorgesehenen Bereich erfolgen.

Das Personal, das mit diesen Vorgängen betraut ist, sollte entsprechend durch Kleidung, Handschuhe und Schutzbrille geschützt sein.

Schwangere Mitarbeiterinnen dürfen nicht mit Zytostatika umgehen.

Vinblastinsulfat Teva 1 mg/ml kann mit 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glukoselösung bis zu einer Konzentration von 0,5 mg/ml verdünnt werden und wird nur intravenös verabreicht. Die Lösung muss unmittelbar vor der Anwendung zubereitet werden.

Vinblastinsulfat Teva 1 mg/ml enthält kein Konservierungsmittel und ist daher nur als Arzneimittel als Einzeldosis geeignet.

Kontamination

Kommt die Lösung in Kontakt mit der Haut oder den Augen, ist die betroffene Fläche sofort mit sehr viel Wasser oder isotonischer Kochsalzlösung abzuspülen. Eine beruhigende Creme kann zur Behandlung der vorübergehend brennenden Haut verwendet werden. Bei Augenkontakt sollte ärztliche Hilfe aufgesucht werden.

Sollte die Lösung verschüttet werden, sollte die ausführende Person Handschuhe anziehen und die verschüttete Lösung mit einem Schwamm aufnehmen, der für diesen Zweck im Sicherheitsbereich bereitgestellt wird. Die Fläche wird zweimal mit Wasser gereinigt. Lösungen und Schwämme werden in einem Plastikbeutel gesammelt und dieser wird verschlossen.

Exkremete und Erbrochenes müssen mit Vorsicht beseitigt werden.

Beseitigung

Spritzen, Behälter, aufsaugendes Material, Lösungen und jedes andere kontaminierte Material sind in einen dicken Plastikbehälter oder andere undurchlässige Behälter zu geben und zu verbrennen.

Alle nicht verwendeten Arzneimittel, beschädigte Durchstechflaschen oder kontaminierte Abfälle müssen in einen Abfallbehälter gegeben werden, der konkret für diesen Zweck bestimmt ist und entsprechend den nationalen Anforderungen entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

71688.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Juli 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. September 2015

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig