

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VELBE 10 mg Trockensubstanz zur Injektionsbereitung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Trockenstechampulle enthält 10 mg Vinblastinsulfat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Weißes bis hell gelbes, kristallines Pulver. Nach Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung erhält man eine Lösung mit einem pH-Wert von 3,5-5.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Vinblastin kann manchmal als Monotherapie verabreicht werden, aber für gewöhnlich wird es in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie für die folgenden malignen Erkrankungen eingesetzt:

- Malignes Non-Hodgkin Lymphom
- Morbus Hodgkin
- Fortgeschrittenes Hodenkarzinom
- Metastasierendes Mammakarzinom nach Rezidiv (wenn eine Anthrazyklin basierende Therapie versagt hat)
- Langerhans-Zell-Histiozytose (Histiozytose X)

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

*Dieses Präparat ist ausschließlich für die intravenöse Anwendung bestimmt. Es sollte ausschließlich von Personen verabreicht werden, die in der Verabreichung von Vinblastin erfahren sind.*

**POTENTIELL LETAL BEI ANDERER ANWENDUNG. AUSSCHLISSLICH FÜR INTRAVENÖSEN GEBRAUCH.**

**Im Falle einer irrtümlichen intrathekalen Anwendung, siehe Abschnitt 4.4**

Für Anweisungen zur Anwendung/Handhabung des Produkts siehe Abschnitt 6.6.

Vor jeder Verabreichung ist eine Überwachung der Neutrophilenzahl notwendig.

#### Dosierung

##### **Einleitungsdosis**

Erwachsene: Es ist vernünftig, die Therapie mit einer Einzeldosis von 0,1 mg/kg (von 3,7 mg/m<sup>2</sup>) i.v. einmal pro Woche zu starten, gefolgt von einer Leukozytenbestimmung, um das Ansprechen des Patienten auf das Produkt zu ermitteln.

Kinder und Jugendliche: Es ist vernünftig, die Therapie mit einer Einzeldosis von 2,5 mg/m<sup>2</sup> i.v. zu beginnen, gefolgt von einer Leukozytenbestimmung um das Ansprechen des Patienten auf das Produkt zu ermitteln.

### **Erhaltungsdosis**

Die Leukopenie als Reaktion auf Vinblastin unterliegt Schwankungen. Es wird aus diesem Grund empfohlen, das Produkt nicht öfters als einmal in 7 Tagen zu geben. Die tägliche Anwendung von niedrigen Dosen von Vinblastin wird nicht empfohlen, auch wenn die gesamte wöchentliche Dosis gleich der empfohlenen Dosis wäre, da die Häufigkeit und Schwere von Toxizitäten erhöht sein kann. Die Einleitungs-dosis kann bei Erwachsenen wöchentlich um 0,05 mg/kg (oder 1,8 mg/m<sup>2</sup>) und bei Kindern und Jugendlichen um 1,25 mg/m<sup>2</sup> erhöht werden. Die normale Dosis beträgt 5,5 – 7,5 mg/m<sup>2</sup>, mit einer durchschnittlichen Dosis von 0,15 bis 0,2 mg/kg oder 4 bis 6 mg/m<sup>2</sup> bei Erwachsenen. Steigern Sie die Dosis nicht weiter, nachdem Sie diese Maximaldosis erreicht haben, die die Anzahl der Leukozyten auf ungefähr 3000/mm<sup>3</sup> reduziert. Bei manchen Patienten können 0,1 mg/kg (oder 3,7 mg/m<sup>2</sup>) bereits zu einer Leukopenie führen, andere benötigen mehr als 0,3 mg/kg (oder 11,1 mg/m<sup>2</sup>) und sehr selten 0,5 mg/kg (oder 18,5 mg/m<sup>2</sup>). Für die meisten Patienten wird die wöchentliche Dosis jedoch zwischen 0,15 und 0,2 mg/kg liegen. Wenn die Vinblastindosis, die die oben erwähnte Leukopenie hervorruft, etabliert wurde, sollte eine Menge, die der vorhergehenden Dosis im Dosierungsschema entspricht, als Erhaltungsdosis mit wöchentlichen Intervallen verabreicht werden. Auf diese Weise bekommt der Patient die Maximaldosis, die keine Leukopenie hervorruft. Die Maximaldosis beträgt 0,5 mg/kg (oder 18,5 mg/m<sup>2</sup>) für Erwachsene. Die übliche Dosis für Kinder und Jugendliche beträgt 7,5 mg/m<sup>2</sup>, 12,5 mg/m<sup>2</sup> wurden als Monotherapie gegeben.

Eine weitere Dosis Vinblastin sollte nur verabreicht werden, wenn die Anzahl von Leukozyten sich auf mindestens 4000/mm<sup>3</sup> gesteigert hat, auch dann, wenn das Dosierungsintervall von 7 Tagen bereits verstrichen ist. In manchen Fällen stellt sich der onkolytische Effekt noch vor der Leukopenie ein. Wenn dies der Fall ist, gibt es keinen Grund, die nächste Dosis zu erhöhen. Die Erhaltungstherapie mit unbestimmter Dauer sollte aus der Maximaldosis bestehen, die auf Basis von Ambulanzbesuchen alle sieben bis vierzehn Tage einmal gegeben werden kann, ohne die Leukozytenzahl in einen gefährlichen Bereich zu senken.

### **Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung**

Wenn die Leberfunktion am ersten Tag der Behandlung abnormal ist, dann beträgt die Vinblastindosis 100% mit einem Bilirubinkonzentrat < 25 µmol/l, 50% wenn es 20-50 µmol/l beträgt und bei > 50 µmol/l wird die Verabreichung abgebrochen.

### **Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung**

Da der Metabolismus und die Elimination primär hepatisch sind, muss keine Dosisanpassung für Patienten mit verminderter Nierenfunktion empfohlen werden.

### **Kombinationstherapie**

Bei einer Kombinationstherapie können die Dosierungen und Dosishäufigkeiten von den oben erwähnten wöchentlichen Standarddosen abweichen. Für die korrekte Dosierung bei Kombinationstherapie siehe die aktuelle medizinische Literatur.

### **Art der Anwendung**

Vinblastin ist ausschließlich intravenös zu verabreicht und nicht intramuskulär, subkutan oder intrathekal.

**Die intrathekale Verabreichung resultiert in einer potentiell letalen Neurotoxizität und ist deshalb kontraindiziert.**

Die benötigte Vinblastindosis kann entweder in den Schlauch einer laufenden intravenösen Infusion eingeleitet, oder direkt in die Vene verabreicht werden. Letztere Methode ist speziell für die ambulante Behandlung von Patienten geeignet. Die Injektion kann in etwa einer

Minute abgeschlossen werden, vorausgesetzt die Nadel ist in der Vene gut platziert und es wird kein Vinblastin außerhalb der Vene injiziert, was zu Zellulitis oder Phlebitis führen kann. Um zu verhindern, dass es zur Extravasatbildung von Vinblastin kommt, wird empfohlen, Nadel und Spritze zuerst mit venösem Blut zu spülen, bevor die Nadel herausgezogen wird. Falls es zu einer Extravasatbildung kommt, muss die Injektion sofort abgebrochen werden und die verbliebene Menge Vinblastin sollte in einer anderen Vene injiziert werden. Vinblastin sollte nicht mit größeren Mengen Lösungsmittel gelöst werden (z.B. 100 bis 250 ml) und sollte nicht als langsame Infusion (30 bis 60 Minuten oder mehr) verabreicht werden, da dies das Risiko einer Reizung erhöhen kann. In Verbindung mit einem erhöhten Thromboserisiko ist es nicht empfehlenswert, Vinblastin in eine Extremität zu verabreichen, in der die Zirkulation behindert ist oder die Tendenz hat durch Druck, die Invasion eines Tumors, Phlebitis oder Varizen zu behindern.

Im Falle einer Rekonstitution wird Vinblastinsulfat in einem Behältnis geliefert, das sich von der originalen Vinblastinflasche unterscheidet, z.B. in einer Spritze. In einem solchen Falle erscheint auf der Außenverpackung die Inschrift: „Ausschließlich für die intravenöse Verabreichung“.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einem der anderen Vincaalkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Leukopenie, die nicht auf einen Tumor zurückgeht.
- Schwere unkontrollierte Infektion. Solche Infektionen müssen zuerst mit einem Antiinfektivum unter Kontrolle gebracht werden, bevor es zur Verabreichung von Vinblastin kommt.
- Intrathekale Verabreichung von Vinblastin.

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

Dieses Arzneimittel darf ausschließlich unter der strengen Aufsicht eines Onkologen angewendet werden, bevorzugt in Krankenhäusern, die mit derartigen Therapien Erfahrung haben.

Spritzen, die dieses Produkt enthalten müssen mit der Aufschrift „**POTENTIELL LETAL BEI ANDERER ANWENDUNG. AUSSCHLIESSLICH FÜR INTRAVENÖSEN GEBRAUCH**“ versehen sein.

Magistral hergestellte Spritzen müssen mit einer Umverpackung versehen sein, die die Aufschrift „**UMVERPACKUNG NICHT VOR DEM MOMENT DER INJEKTION ENTFERNEN. POTENTIELL LETAL BEI ANDERER ANWENDUNG. FÜR INTRAVENÖSEN GEBRAUCH**“ aufweist.

Vinblastinsulfat darf ausschließlich intravenös verabreicht werden. Eine intrathekale Verabreichung führt zu potentiell letaler Neurotoxizität.

Wenn es nach der Verabreichung einer Dosis Vinblastin zu einer Leukopenie mit weniger als 2000 Leukozyten/mm<sup>3</sup> kommt, müssen die Patienten bei Infektionen sorgfältig überwacht werden, bis die Leukozytenzahl wieder ihren normalen Wert erreicht hat. Nach einer Therapie mit Vinblastin kann erwartet werden, dass der Granulozyten-Nadir fünf bis zehn Tage nach dem letzten Tag der Verabreichung erreicht wird. Die Erholung der Granulozytenzahl vollzieht sich danach recht rasch und ist für gewöhnlich nach weiteren sieben bis vierzehn Tagen abgeschlossen. Patienten mit Geschwüren der Haut, kachektische oder geriatrische Patienten sind gegenüber den Auswirkungen einer durch Vinblastin hervorgerufenen Leukopenie empfindlicher. Deshalb wird von der Verwendung von Vinblastin bei solchen Patienten ausdrücklich abgeraten. Bei Patienten mit einer Infiltration des Knochenmarks mit Tumorzellen kann es nach der Verabreichung von

Vinblastin zu einer noch schwereren Knochenmarkssuppression kommen.

Obwohl die Thrombozytenzahl während einer Vinblastintherapie nicht wesentlich erniedrigt wird, können Patienten, deren Knochenmark kurz vorher durch eine Strahlentherapie oder eine Therapie mit anderen Zytostatika geschädigt wurde, eine Thrombozytopenie aufweisen (weniger als 150 000 Blutplättchen/mm<sup>3</sup>). Wurde vorher keine Chemo- oder Strahlentherapie vorgenommen, wird eine Absenkung der Thrombozytenzahl unter den Spiegel von 150 000/mm<sup>3</sup> nur selten beobachtet, selbst wenn Vinblastin eine signifikante Granulozytopenie hervorruft. Eine schnelle Erholung von der Thrombozytopenie innerhalb weniger Tage ist die Regel.

Die Wirkung von Vinblastin auf die Zahl der Erythrozyten und auf Hämoglobin ist für gewöhnlich nicht signifikant, wenn das Gesamtbild nicht durch eine andere Behandlung kompliziert wird.

Eine Stomatitis und eine neurologische Toxizität können entkräftend sein, obwohl dies nicht häufig oder permanent der Fall ist.

Die tägliche Verwendung von niedrigen Dosen von Vinblastin über einen langen Zeitraum wird nicht empfohlen, auch wenn die wöchentliche Gesamtdosis der empfohlenen Dosis entspräche. Es ist sehr wichtig, dem vorgeschriebenen Dosierungsschema genau zu folgen. Wenn Mengen, die ein Mehrfaches der verschriebenen wöchentlichen Dosis ausmachen, über sieben Tage geteilt für einen langen Zeitraum verschrieben werden, können Konvulsionen sowie schwere und dauerhafte Beschädigungen des ZNS und sogar der Tod eintreten.

Sowohl Frauen als auch Männer sollten während und für 6 Monate nach Absetzen der Behandlung zu Verhütungsmaßnahmen greifen (siehe Abschnitt 4.6).

Es gibt zurzeit keinen Hinweis, dass Vinblastin bei Menschen kanzerogen wirkt, obwohl manche Patienten nach einer Strahlentherapie und der Verabreichung von Vinblastin in Kombination mit alkylierenden Wirkstoffen eine Leukämie entwickelten. Obwohl es bis heute keinen Hinweis auf ein mutagenes Potential von Vinblastin gibt, ist bei der Verwendung von Vinblastin wie bei allen zytostatischen Substanzen Vorsicht nötig.

Nach der Verabreichung von Vinca-Alkaloiden kam es zu Fällen akuter Dyspnoe und schweren Bronchialspasmen. Diese Reaktionen ereignen sich häufiger, wenn Vinblastin mit Mitomycin C kombiniert wird. Eine aggressive Behandlung kann notwendig werden, speziell bei einer pulmonalen Dysfunktion in der Anamnese. Diese Reaktionen können wenige Minuten bis mehrere Stunden nach der Injektion von Vinblastin und bis zu 2 Wochen nach der Verabreichung von Mitomycin auftreten. Nach der Behandlung mit Bronchodilatoren, Kortikoiden und Sauerstoff erholen sich die meisten Patienten vollständig. Dennoch entwickelte eine gewisse Anzahl von Patienten eine progressive Dyspnoe, was die chronische Verwendung von Kortikoiden notwendig machte. Vinblastin sollte in so einem Fall nicht neuerlich verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist angezeigt bei Leberinsuffizienz, da es wahrscheinlich ist, dass es zu einer verzögerten Elimination kommt und die Dosis angepasst werden muss (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist nötig bei Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung.

Die Verwendung dieses Produktes wird generell nicht in Kombination mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen, Phenytoin und Itraconazol empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Eine sorgfältige Überwachung des peripheren Nervensystems wird empfohlen um Dosisanpassungen zu ermöglichen.

Bei einem Lymphom kann es während der Remissionsinduktion zu einer Erhöhung des Serumharnsäurespiegels kommen; aus diesem Grund sollten die Serumharnsäurespiegel überwacht oder angemessene Maßnahmen ergriffen werden.

Während der Behandlung mit Vinblastin darf der Patient sich keiner intensiven Sonnenbestrahlung aussetzen.

Es muss sichergestellt sein, dass Vinblastin nicht mit dem Auge in Kontakt kommt.

Eine orthostatische Hypotonie kann bei älteren Patienten verschlimmert werden.

Besteht der Verdacht einer ungenügenden ADH-Sekretion, so müssen die Elektrolytwerte und das Volumen überwacht werden.

Während einer Vinblastintherapie kann Verstopfung als unerwünschte Nebenwirkung auftreten, diese Verstopfung, spricht gut auf übliche Maßnahmen wie Einläufe und die Gabe von Laxantien an. Die Verstopfung kann sich als eine Darmeinklemmung im oberen Bereich des Dickdarms äußern und das Rektum kann nach einer ärztlichen Untersuchung als geleert erscheinen. Eine Röntgenaufnahme des Abdomens kann sich zur Veranschaulichung als nützlich erweisen. Eine routinemäßige Prophylaxe gegen Verstopfung wird bei Patienten mit hohen Dosen von Vinblastin empfohlen.

#### Vorsichtsmaßnahmen bei Verabreichung und Rekonstitution

Sollte es während dem Auflösen und/oder der Verabreichung zu einem Verschütten der Lösung kommen, so besteht das Risiko einer Hautbeschädigung und der Beschädigung der Cornea. In solchen Fällen ist das sofortige Ausspülen mit ausreichenden Mengen an Wasser notwendig. Während der Herstellung und der Verabreichung müssen angemessene Maßnahmen im Umgang mit zytostatischen Substanzen getroffen werden, wie z.B. die Verwendung von Schutzhandschuhen, einer Gesichtsmaske und einer Schutzbrille.

Eine Extravasation muss vermieden werden. Im Fall einer Diffusion in das umgebende Gewebe während der intravenösen Verabreichung kann dies zu einer beträchtlichen Gewebereizung führen. Brechen Sie die Injektion sofort ab und injizieren Sie die möglicherweise zurückbleibende Menge der Dosis in eine andere Vene.

Eine lokale Injektion von Hyaluronidase und die Applikation von gemäßigter Hitze auf die Verabreichungsstelle, dort wo die Extravasation stattfand, wurden eingesetzt um das Produkt zu verteilen und die Unannehmlichkeiten für den Patienten sowie die Möglichkeit von Zellulitis und Phlebitis so weit als möglich zu begrenzen.

#### **Die intrathekale Verabreichung von Vinblastin resultiert in einer potentiell letalen Neurotoxizität**

Wenn Vinblastinsulfat aus Versehen intrathekal verabreicht wird, wird folgende Behandlung empfohlen. In einem Fall konnte die fortschreitende Paralyse bei einem Erwachsenen, dem das verwandte Vinca-Alkaloid Vincristinsulfat intrathekal appliziert wurde, durch die folgende Behandlung gehemmt werden. Die Behandlung muss sofort beginnen:

- 1 Lumbal wurde soviel Liquor entfernt, wie es vom Standpunkt der Sicherheit aus möglich war.
- 2 Der Subarachnoidalraum wurde mit Ringerlaktatlösung durch kontinuierliche Infusion mit einem Katheter in einen zerebralen, lateralen Ventrikel mit einer Rate von 150 ml pro Stunde gespült. Die Flüssigkeit wurde durch einen lumbalen Zugang entfernt.
- 3 Sobald Punkt 2 erreicht war, wurden 25 ml eines erst kürzlich gefrorenen Plasmas in 1 Liter Ringerlaktatlösung verdünnt und die Verdünnung wurde durch den zerebralen Ventrikelkatheter mit einer Rate von 75 ml / h infundiert. Die Flüssigkeit wurde wieder durch den lumbalen Zugang entfernt. Die Infusionsrate wurde in einer Art und Weise

angepasst, dass der Proteinspiegel von 150 mg/ml im Liquor aufrechterhalten wurde. Die Behandlung von Punkt 3 wurde noch einmal mit einem Liter verdünntem, erst kürzlich gefrorenem Plasma wiederholt.

4 10 g Glutaminsäure wurden innerhalb von 24 Stunden intravenös verabreicht, gefolgt von 500 mg peroral dreimal täglich für 1 Monat oder bis sich die neurologische Dysfunktion stabilisiert hat. Die Funktion von Glutaminsäure in dieser Behandlung ist unklar. Glutaminsäure wird möglicherweise auch gar nicht benötigt.

5 Folsäure wurde intravenös als 100 mg Bolus infundiert und dann bei einer Rate von 25 mg/h für 24 Stunden infundiert. Anschließend wurden Bolusinjektionen von 25 mg alle 6 Stunden für 1 Woche gegeben. Pyridoxin wurde bei einer Dosis von 50 mg alle 8 Stunden durch intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben. Die Rolle, die diese Substanzen bei der Reduktion der Neurotoxizität spielen, ist unklar.

#### Velbe enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Auf Grund des erhöhten Thromboseriskos im Falle von Tumorerkrankungen, ist die Verwendung einer Behandlung mit Antikoagulantien häufig. Wenn der Beschluss gefasst wurde, den Patienten mit oralen Antikoagulantien zu behandeln, so erfordert die hohe intra-individuelle Variabilität der Koagulationsneigung während der Erkrankungen sowie die Möglichkeit einer Interaktion zwischen oralen Antikoagulantien und einer Chemotherapie eine häufigere Überwachung des Quick-Werts (INR).

Die Kombination von Vinblastin mit anderen myelotoxischen oder neurotoxischen Substanzen oder mit Strahlentherapie an größeren Arealen erhöht das Risiko einer Toxizität. Wenn eine Chemotherapie in Verbindung mit einer Strahlentherapie durch Pforten, die die Leber einschließen, gegeben wird, sollte die Verwendung von Vinblastin bis zum Abschluss der Strahlentherapie ausgesetzt werden.

Vinblastin muss mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die gleichzeitig Medikamente einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie den Metabolismus des Arzneimittels durch Isoenzyme des hepatischen CYP3A4 hemmen, oder bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen. Die gleichzeitige Verabreichung von Vinblastinsulfat und eines Hemmstoffes dieser metabolischen Route kann ein schnelleres Auftreten oder eine erhöhte Schwere von Nebenwirkungen hervorrufen.

Die gleichzeitige perorale oder intravenöse Gabe von Digitoxin und Kombinationen von Zytostatika, die Vinblastinsulfat einschließen, können zu verminderten Blutspiegeln von Digitoxin führen, was die Wirksamkeit von Digitoxin vermindert.

Die gleichzeitige perorale oder intravenöse Verwendung von Phenytoin und Kombinationen von Zytostatika einschließlich Vinblastinsulfat kann zu reduzierten Blutspiegeln von Phenytoin und einer größeren Häufigkeit von Anfällen führen. Die Dosisanpassung von Phenytoin muss auf Basis des Blutspiegels erfolgen. Der Anteil von Vinblastinsulfat an dieser Wechselwirkung ist nicht klar. Die Wechselwirkung ist möglicherweise das Resultat einer verminderten Absorption von Phenytoin und eines Anstiegs der Metabolismus- und Eliminationsrate.

Bei der Kombination von Vinblastin und Mitomycin C ist eine schwere, manchmal sogar irreversible Lungentoxizität beschrieben worden, speziell bei vorgeschädigtem Gewebe (siehe Abschnitt 4.4). Wenn Vinblastin als Teil einer Kombinationsbehandlung mit Mitomycin

verwendet wird, kann dies zu Atemnot und einer pulmonalen Infiltration führen. Fälle von Atemnot mit interstitiellen pulmonalen Infiltraten sind bei Patienten beschrieben worden, die eine Therapie, bestehend aus Vinblastin, Mitomycin und Progesteron erhalten haben. Die gleichzeitige Verabreichung von Cisplatin führt nach Berichten zu höheren Plasmakonzentrationen von Vinblastin.

Es gibt Berichte über das Raynaud Phänomen und Gangrän im Zuge einer gemeinsamen Verabreichung von Vinblastin und Bleomycin, und über andere Gefäßerscheinungen (wie zB Myokardinfarkt und Schlaganfall) im Zuge einer Kombinationsbehandlung von Vinblastin, Bleomycin und Cisplatin.

Die Neurotoxizität von Cisplatin oder Interferon und die Kardiotoxizität von Interferon kann durch Vinblastin verstärkt werden.

Sowohl pharmakodynamische als auch pharmakokinetische Wechselwirkungen von Vinblastin mit *anderen zytostatischen und immunsuppressiven Wirkstoffen* können bei der Verstärkung von therapeutischen und toxischen Effekten auftreten.

Eine Wechselwirkung mit Bestrahlung während und nach einer Strahlentherapie ist ebenfalls möglich.

Erythromycin kann die Toxizität von Vinblastin erhöhen.

Die gleichzeitige Verwendung von Vinblastin und Itraconazol kann das Risiko einer Neurotoxizität oder eines paralytischen Ileus erhöhen.

Die Serumspiegel von Antikonvulsiva können durch Zytostatikatherapien, einschließlich Vinblastin, vermindert werden.

Vinblastin kann die zelluläre Aufnahme von Methotrexat verstärken. Wechselwirkungen zwischen Vinblastin und alkylierenden Wirkstoffen und Methotrexat während des Zellzyklus können in einem Anstieg des gesamten zytostatischen Effekts resultieren.

Patienten, die eine immunsuppressive Chemotherapie erhalten, sollten auf Grund des Risikos von systemischen und möglicherweise potentiell letalen Erkrankungen, nicht mit einem Lebendimpfstoff geimpft werden. Das Risiko ist bei Patienten, die durch eine zugrundeliegende Erkrankung bereits immunsupprimiert sind, erhöht. Verwenden Sie, wenn möglich, einen Impfstoff mit abgetötetem Erreger.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Schwangerschaft*

Es gibt keine ausreichenden Daten über die Verwendung von Vinblastin während der Schwangerschaft. Die pharmakologische Wirkung deutet aber auf mögliche schädliche Wirkungen während der Schwangerschaft hin. Präklinische Studien zeigten Gentoxizität, Teratogenität und andere Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Vinblastin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden bevor dies nicht eindeutig notwendig ist.

Wenn die Behandlung mit Vinblastin während der Schwangerschaft absolut notwendig ist oder wenn sich eine Schwangerschaft während der Behandlung einstellt, muss die Patientin über die Risiken für das ungeborene Kind aufgeklärt werden und sorgfältig überwacht werden. Die Möglichkeit einer genetischen Beratung sollte erwogen werden.

##### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt ob Vinblastin in die Muttermilch sezerniert wird. Vinblastin ist während der Stillzeit kontraindiziert. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Vinblastin abgebrochen werden.

##### *Verhütung*

Männer und Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter sollten während der Behandlung und bis zu 3 Monate, vorzugsweise jedoch bis zu 6 Monaten nach der Behandlung mit Vinblastin effektive Verhütungsmaßnahmen setzen.

### *Fertilität*

Vinblastin kann die Fruchtbarkeit sowohl von Männern als auch von Frauen beeinträchtigen. Wie bei vielen Arzneimitteln fehlen Informationen über die Wirkung von Vinblastin auf die Spermatogenese. Aspermie wurde bei Menschen beschrieben. Tierstudien belegen einen Abbruch der Zellteilung in der Metaphase und degenerative Veränderungen in den Keimzellen (siehe Abschnitt 5.3).

Reversible oder irreversible Unfruchtbarkeit sowohl bei Männern als auch bei Frauen ist nach der Behandlung mit Vinblastin möglich (siehe Abschnitt 5.3).

Bei manchen Patientinnen die mit Vinblastin in Kombination mit anderen Medikamenten behandelt wurden, trat Amenorrhoe auf. Häufig kam es zu einem Wiederauftreten der Monatsblutung

Männer sollten sich über die Möglichkeit, ihr Sperma vor der Behandlung mit Vinblastin konservieren zu lassen, beraten lassen.

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

Es gibt keine Daten über die Wirkung des Produkts auf die Verkehrstüchtigkeit. In Anbetracht der Nebenwirkungen muss man mit der Möglichkeit rechnen, dass dieses Produkt die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigt.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Im Allgemeinen hängt die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei der Verwendung von Vinblastin mit der verwendeten Dosis zusammen. Die meisten Nebenwirkungen dauern nicht länger als 24 Stunden. Die untenstehenden Nebenwirkungen werden gemäß den folgenden Häufigkeiten klassifiziert:

*Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )*

*Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

*Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )*

*Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )*

*Sehr selten ( $< 1/10.000$ )*

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

### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

*Sehr häufig*

Leukopenie ist die häufigste Nebenwirkung und ist der normalerweise dosislimitierende Faktor

*Häufig*

Anämie, Thrombozytopenie und Knochenmarkssuppression

*Nicht bekannt*

Hämolytische Anämie

### **Endokrine Erkrankungen**

*Selten*

SIADH (Syndrom einer nicht angemessenen ADH Sekretion) wurde sowohl bei den empfohlenen als auch bei höheren Dosen beschrieben (siehe Abschnitt 4.9)

### **Psychiatrische Erkrankungen**

*Gelegentlich*

Depression

*Selten*

Unwohlsein

*Nicht bekannt*

Psychose

## **Erkrankungen des Nervensystems**

### *Häufig*

Parästhesien, Verlust tiefer Sehnenreflexe.

### *Selten*

Taubheitsgefühl, periphere Neuritis, Kopfschmerz, Konvulsionen, Benommenheit. Fälle von Schlaganfällen wurden bei Patienten berichtet, die eine Kombinations-Chemotherapie von Bleomycin, Cisplatin und Vinblastin erhielten.

### *Nicht bekannt*

Neuralgie (d.h. im Gesicht und im Kiefer), periphere Neuropathie, Stimmbandlähmung.

## **Augenerkrankungen**

Schwere epitheliale Erosionen mit Blepharospasmus, Anschwellen der Lider und der präaurikulären Lymphknoten nach Kontakt mit der Cornea.

## **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**

### *Selten*

Ototoxizität, vestibuläre Schädigungen und Gehörsschädigungen am achten Kranialnerv. Die Manifestationen beinhalten teilweise oder totale Taubheit, welche zeitweise oder permanent sein kann sowie Schwierigkeiten mit dem Gleichgewicht, einschl. Benommenheit, Nystagmus und Drehschwindel.

### *Nicht bekannt*

Tinnitus

## **Herzerkrankungen**

### *Selten*

Sinustachykardie, Angina Pectoris, AV-Block, Arrhythmie.

### *Nicht bekannt*

Fälle von Myokardinfarkt wurden bei Patienten beobachtet die eine Kombinations-Chemotherapie von Bleomycin, Cisplatin und Vinblastin erhielten.

## **Gefäßerkrankungen**

### *Nicht bekannt*

Es wurden Hypertonie und schwere Hypotonie beobachtet. Fälle des Raynaud Phänomens sind bei Patienten beschrieben worden, die eine Kombinations-Chemotherapie mit Bleomycin, Cisplatin und Vinblastin zur Behandlung von Hodentumoren erhielten. Orthostatische Hypotonie.

## **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

### *Gelegentlich*

Pharyngitis.

Nach der Verwendung von Vinca-Alkaloiden ist akute Kurzatmigkeit (Bronchospasmus) berichtet worden. Bei Patienten die gemeinsam oder kurz vorher mit Mitomycin C behandelt worden sind, können einige Stunden nach der Verabreichung von Vinblastin Dyspnoe, Rhonchi, infiltrierende Missbildungen und eine Lungenerkrankung auftreten, basierend auf der pulmonalen Toxizität dieser Kombination. Beide Produkte müssen sofort abgesetzt werden.

Nach der Behandlung mit Bronchodilatoren, Kortikoiden und Sauerstoff erholen sich die Patienten vollständig. Wie auch immer, eine Zahl von Patienten entwickelt eine progressive Dyspnoe, was den chronischen Gebrauch von Kortikoiden notwendig macht.

## **Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes**

### *Sehr häufig*

Nausea, Erbrechen

### *Häufig*

Verstopfung (siehe Abschnitt 4.4), Ileus, Blutungen aus einem alten Magengeschwür, hämorrhagische Enterokolitis, rektaler Blutverlust, Anorexie und Diarrhö.

### *Nicht bekannt*

Stomatitis, gastrischer Schmerz, abdominaler Schmerz, weiche Ohrspeicheldrüse

## **Leber- und Gallenerkrankungen**

### *Nicht bekannt*

Leberfibrose

## **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

### *Sehr häufig*

Haarausfall, dieser ist nicht vollständig und in einer Reihe von Fällen startet das Haarwachstum wieder während der Erhaltungstherapie.

Es wurde über Blasenbildung im Mund und auf der Haut berichtet.

### *Nicht bekannt*

Dermatitis, Lichtempfindlichkeit

## **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen**

### *Nicht bekannt*

Muskelatrophie

## **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

### *Nicht bekannt*

Harnverhalten, Mikroangiopathie mit Niereninsuffizienz

## **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

### *Nicht bekannt*

Verminderte Fruchtbarkeit, Aspermie.

## **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

### *Gelegentlich*

Schmerzen am Tumorort, Unwohlsein.

### *Nicht bekannt*

Schwäche, Fieber, Extravasation in das Subkutangewebe während der intravenösen Injektion der Vinblastinlösung kann zu Zellulitis, Nekrose und Phlebitis führen. Schmerzen an der Injektionsstelle treten vor allem nach Injektion in kleine Blutgefäße auf.

## **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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

## **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

## **Symptome**

Eine Überdosierung mit Vinblastin resultiert in einer Verstärkung der Nebenwirkung (siehe Abschnitt 4.8). Knochenmarkssuppression, im Speziellen Leukopenie, kann ausgeprägter sein. Zusätzlich kann eine Neurotoxizität (Parästhesien, periphere Neuropathie) auftreten, ähnlich jener, die mit Vincristinsulfat beobachtet wird).

## **Behandlung**

Es gibt kein Antidot für Vinblastin. Die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend. Ein Abbrechen der Vinblastinverabreichung wird empfohlen. Falls notwendig sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen ergriffen und eine Bluttransfusion verabreicht werden. Im Falle einer Überdosis wird die folgende Behandlung empfohlen.

1 Prävention der Wirkungen des „unangemessenen ADH Syndroms“ durch Flüssigkeitsbegrenzung und die Verabreichung eines Schleifendiuretikums.

2 Verabreichung eines Antikonvulsivums.

3 Flüssige Nahrung in Hinblick auf einen möglichen Ileus.

4 Kardiovaskuläre Überwachung

5 Tägliche hämatologische Evaluation

6 Tierstudien haben gezeigt, dass Folsäure einen protektiven Effekt haben kann, für den das folgende Schema aufrechterhalten werden kann:

100 mg i.v. alle 3 Stunden für 48 Stunden und alle 6 Stunden die nächsten 48 Stunden.

Eine Hämodialyse erweist sich für die Entfernung des Arzneimittels als nicht effektiv.

Basierend auf dem pharmakokinetischen Profil kann erwartet werden, dass die Erhöhung für zumindestens 72 Stunden aufrecht bleibt.

Wenn Vinblastin geschluckt wird, kann Aktivkohle, in Wasser aufgeschlämmt, peroral gegeben werden, gemeinsam mit einem Purgativum. Die Verwendung von Cholestyramin in dieser Situation ist nicht beschrieben.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, Vincaalkaloide und Analoge

ATC-Code: L01CA 01

Vinblastin gehört zu den Vincaalkaloiden, bindet an Tubulin und unterbricht die mikrotubuläre Funktion sowohl durch Verhinderung der Polymerisation als auch durch Induktion einer Depolymerisation der ausgebildeten Mikrotubuli. Dies stört die normale Reorganisation des Mikrotubulinetzwerkes, welches für die Interphase und die Mitose benötigt wird. Zusätzlich zur Arretierung der Mitose scheinen Vincaalkaloide auf nichtproliferierende Zellen der G1- und S-Phase zytotoxisch zu wirken.

Hämatologische Effekte: Während einer Behandlung mit Vinblastin kann eine Leukopenie erwartet werden, die Leukozytenzahl ist eine wichtige Richtschnur für die Therapie. Im Allgemeinen wird die Leukopenie umso ausgeprägter sein und umso länger andauern, je größer die verabreichte Dosis ist.

Nach der Einleitung der Therapie mit Vinblastin wird die Leukozytenzahl 5 - 10 Tage nach dem letzten Tag der Behandlung am niedrigsten sein. Danach erholt sich die Leukozytenzahl recht schnell (innerhalb von 7-14 Tagen). Bei der niedrigeren Erhaltungsdosis ist Leukopenie

für gewöhnlich kein Problem. Obwohl die Zahl von Thrombozyten infolge einer Vinblastinbehandlung für gewöhnlich nicht signifikant sinkt, kann es gelegentlich zu einer schweren Thrombozytopenie kommen, obgleich seltener als bei anderen Zytostatika.

Bei Patienten mit einer Hemmung des Knochenmarks auf Grund einer Strahlentherapie oder einer Behandlung mit anderen Onkolytika kann eine Thrombozytopenie (weniger als 200 000 Thrombozyten pro  $\text{mm}^3$ ) auftreten. Wurde vorher keine Strahlentherapie oder eine andere Chemotherapie eingesetzt, so wird die Thrombozytenzahl nur in seltenen Fällen unter den Spiegel von 200 000 per  $\text{mm}^3$  fallen, selbst wenn Vinblastin zu einer offensichtlichen Leukopenie führt. Eine schnelle Erholung von der Thrombozytopenie innerhalb weniger Tage ist die Regel. Der Effekt von Vinblastin auf die Erythrozytenzahl und den Hämoglobinspiegel ist für gewöhnlich nicht signifikant, vorausgesetzt, dass eine andere Therapie das Gesamtbild nicht stört.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Vinblastin hat ein großes Verteilungsvolumen; diese kann 27,3 l/kg betragen. Studien bei Ratten zeigten, dass die höchsten Konzentrationen an Radioaktivität in den Lungen, der Leber, der Milz und in den Nieren 2 Stunden nach der Injektion von radioaktiv markiertem Vinblastin auftraten. Vinblastin wird mehrheitlich an Serumproteine gebunden (>99%). Vinblastin wird zum aktiven Deacetylvinblastin metabolisiert.

Vinblastin zeigt eine Reduktion der Serumkonzentration nach schneller intravenöser Injektion in drei Phasen (mit großer inter- und intraindividuenaler Variabilität):

- Ein sehr schneller, steiler Abfall der Konzentration (Alfaphase, Halbwertszeit 4 Minuten).
- Eine eher kurze Mittelphase (Betaphase, Halbwertszeit 1,6 Stunden)
- Die wesentlich länger dauernde Endphase (Gammaphase, Halbwertszeit 25 Stunden mit einem Bereich von 17 – 31 Stunden).

Da die wichtigste Eliminationsroute jene über die Galle ist, kann die Toxizität dieses Arzneimittels bei abnormaler Exkretion über die Galle erhöht sein. Nach der Injektion von radioaktiv markiertem Vinblastin bei Patienten, wurden 10% der Radioaktivität in den Fäzes wiederaufgefunden, 14% im Urin, während die verbleibende Radioaktivität nicht wiedergefunden werden konnte. Die systemische Clearance beträgt 0,74 l/kg/h.

Vinblastin überwindet die Blut-Hirn-Schranke nur schlecht und scheint nach intravenöser Verabreichung im Liquor cerebrospinalis nicht in therapeutischen Konzentrationen auf.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Tierstudien zur Reproduktionstoxizität zeigten schädliche Effekte auf die Fruchtbarkeit sowie Embryotoxizität. Studien zur chronischen Toxizität zeigten eine Hemmung der Spermatogenese und gastrointestinale Toxizität. Verschiedene Tests zur Gentoxizität zeigten, dass Vinblastin chromosomale Abnormalitäten, Mikronuklei und Polyploidie induzieren kann. Vinblastin ist möglicherweise kanzerogen. Andere präklinische Informationen liefern keine zusätzlichen relevanten Informationen zu jenen, die in den klinischen Abschnitten gegeben sind.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumhydroxidlösung  
Schwefelsäure-Wasser Gemisch

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Es sind Lösungsmittel zu vermeiden, die den pH-Wert über den Bereich von 3,5-5 hinaus erhöhen oder erniedrigen.

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Haltbarkeit nach Rekonstitution:

Die Lösung ist 30 Tage bei 2-8 °C und 24 h bei 25 °C stabil.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

Das Behältnis im Überkarton aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Vinblastinsulfat als Trockensubstanz in einer farblosen Glasflasche (Typ I) mit einem Bromobutyl-Gummiverschluss mit einer Aluminium versiegelten Polypropylen „flip off“ Verschlusskappe. Jeder Karton enthält eine Durchstechflasche.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### Verabreichung

Velbe darf ausschließlich durch einen qualifizierten Arzt oder unter Aufsicht eines qualifizierten Arztes verabreicht werden, welcher im Umgang mit Zytostatika erfahren ist.

#### Herstellung

Zytostatika dürfen zur Verabreichung ausschließlich von professionellem Personal hergestellt werden, welches in der sicheren Handhabung der Herstellung geschult wurde.

Die Rekonstitution des Pulvers und der Transfer in Spritzen dürfen ausschließlich in einem dafür vorgesehenen Areal stattfinden.

Das Personal, das diese Vorgänge durchführt muss angemessen geschützt sein, mit Schutzkleidung, -handschuhen und -brillen.

Schwangeres Personal darf keinen Umgang mit Zytostatika haben.

Zur Herstellung einer Lösung von Velbe 1 mg/ml werden 10 ml physiologischer Kochsalzlösung zu den 10 mg Velbe in der Flasche hinzugegeben. Die Substanz löst sich sofort klar auf. Andere Lösungsmittel werden nicht empfohlen. Wenn eine weitere Verdünnung gewünscht wird, ist darauf zu achten, dass Lösungsmittelmengen über 100 ml oder Infusionszeiten über 30 Minuten das Risiko von Venenreizungen und Extravasation erhöhen.

Velbe sollte nicht zusammen mit anderen Medikamenten in demselben Gefäß gemischt werden.

#### Kontamination

Im Falle eines Kontaktes mit der Haut oder den Augen muss das betroffene Areal mit einer ausreichenden Wassermenge oder Kochsalzlösung gewaschen werden. Eine kühlende Creme kann verwendet werden, um das vorübergehende Gefühl des Stechens der Haut zu behandeln. Ärztliche Hilfe ist von Nöten, wenn die Augen betroffen sind.

Im Falle eines Verschüttens, muss das Personal Schutzhandschuhe überstreifen und das

verschüttete Material mit einem Schwamm aufwaschen, der in einem eigenen Bereich für diesen Zweck aufbewahrt wird. Spülen Sie den Bereich zweimal mit Wasser. Geben Sie alle Lösungen und Schwämme in den dafür vorgesehenen Plastiksack und verschließen Sie ihn.

Exkremete und Erbrochenes müssen mit Vorsicht aufgewaschen werden.

#### Entsorgung

Spritzen, Behältnisse, absorbierendes Material, Lösung und jedes andere kontaminierte Material müssen in einen dicken Plastiksack oder in andere undurchdringliche Behälter gegeben und verbrannt werden.

Jedes nichtverwendete Material, beschädigte Flaschen oder kontaminiertes Abfallmaterial ist in Übereinstimmung mit den nationalen Anforderungen in Abfallcontainern zu entsorgen, die speziell für diesen Zweck gedacht sind.

#### Kompatibilitäten:

0,9% NaCl,  
0,9% Benzylalkohol

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Stada Arzneimittel GmbH, A-1190 Wien, [www.stada.at](http://www.stada.at)

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

**Z.Nr.:** 12.269

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. April 1963

Datum der Verlängerung der Zulassung: 16.02.2011

### **10. STAND DER INFORMATION**

03.2020

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.