

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

ELDISIN 5 mg Trockenstechampulle

Wirkstoff: Vindesinsulfat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Eldisin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Eldisin beachten?
3. Wie ist Eldisin anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Eldisin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Eldisin und wofür wird es angewendet?

Vindesin hat sich vorrangig in Kombination mit anderen onkolytisch wirksamen Präparaten (Arzneimittel zur Krebstherapie) als Last Line Medikation bei der Behandlung folgender Erkrankungen als wirksam erwiesen:

- akute lymphatische Leukämie. Leukämie ist eine bestimmte Form von Blutkrebs, bei dem das Knochenmark zu viele weiße Blutkörperchen produziert.
- maligne Lymphome. Dieses sind Krebserkrankungen des lymphatischen Systems.
- nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC). Dies ist eine bestimmte Form von Lungenkrebs.

Ansprechen auf Vindesin vorrangig in Kombination mit anderen onkolytisch wirksamen Präparaten (Arzneimittel zur Krebstherapie) als Last Line Medikation wurde auch bei folgender Erkrankung erzielt, jedoch liegen hierfür nur geringe Erfahrungen vor:

- maligne Tumore der Brustdrüse

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Eldisin beachten?

Eldisin darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Vindesin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- in Schwangerschaft oder Stillzeit.
- bei Patienten mit durch Arzneimittel hervorgerufener Verminderung bestimmter weißer Blutzellen (Granulozytopenie) und der Blutplättchen (Thrombozytopenie) sowie bei Patienten mit schweren bakteriellen Infektionen.
- bei Patienten mit einer bestimmten neuromuskulären Erkrankung (demyelinisierende Form des Charcot-Marie-Tooth-Syndroms).

- bei Patienten, bei denen nach Verabreichung von Eldisin schwere Atemnot durch Verengung der Atemwege auftrat.
- bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten, wenn das Bestrahlungsfeld die Leber einschließt.
- gemeinsam mit einem Lebendvirus-Impfstoff.
- Eldisin darf nicht in den Liquorraum um Gehirn und Rückenmark (intrathekal) verabreicht werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Eldisin darf nicht in den Liquorraum um Gehirn und Rückenmark (intrathekal) verabreicht werden, da diese Anwendungsart üblicherweise tödlich endet.

Injektionsspritzen werden daher mit folgendem Warnhinweis versehen: **“Nur zur intravenösen Applikation“**, eine intrathekale Applikation kann zum Tode führen!

Therapie bei versehentlicher Gabe in den Liquorraum um Gehirn und Rückenmark:

Eine versehentliche Gabe in den Liquorraum um Gehirn und Rückenmark hat eine aufsteigende Lähmung zur Folge, die zum Tod führt.

Bei einer sehr kleinen Anzahl Patienten konnte eine lebensbedrohliche Lähmung und ein anschließender Tod verhindert werden. Es kam allerdings zu schwerwiegenden neurologischen Folgeerscheinungen und nur begrenzter späterer Erholung.

Basierend auf der veröffentlichten Behandlung dieser überlebenden Fälle, die das verwandte Vinca-Alkaloid Vincristin betrafen, wird Ihr behandelnder Arzt unverzüglich nach einer versehentlichen Gabe von Eldisin in den Liquorraum um Gehirn und Rückenmark eine entsprechende Behandlung einleiten.

Therapie bei versehentlicher intrathekaler Verabreichung:

1. Über den initialen lumbalen Zugang so viel Rückenmarkflüssigkeit, wie risikolos möglich, entfernen.
2. Einbringen eines Epiduralkatheters in den Subarachnoidalraum über den Intervertebralraum oberhalb des initialen lumbalen Zugangs und Spülung der Cerebrospinalflüssigkeit mit Ringer-Laktat-Lösung. Frischplasma (fresh frozen plasma) sollte angefordert werden. Sobald es zur Verfügung steht, sollte die Ringer-Laktat-Lösung mit 25 ml Frischplasma pro Liter versetzt werden.
3. Einbringen eines intraventrikulären Drains oder Katheters durch einen Neurochirurgen und Fortsetzung der Spülung der Cerebrospinalflüssigkeit, wobei Flüssigkeit durch den lumbalen Zugang entfernt wird, der mit einem geschlossenen Drainage-System verbunden ist. Ringer-Laktat-Lösung wird kontinuierlich infundiert, 150 ml/Stunde bzw. 75 ml/Stunde, nachdem Frischplasma hinzugefügt wurde. Die Geschwindigkeit der Infusion sollte so angepasst werden, dass die Protein-Konzentration in der Cerebrospinalflüssigkeit 150 mg/dl beträgt.

Folgende Maßnahmen wurden zusätzlich angewandt, ohne dass ihr Nutzen unmittelbar bewiesen ist:

1. Infusion von 10 g Glutaminsäure über 24 Stunden, gefolgt von einer täglichen oralen Gabe von 3 x 500 mg Glutaminsäure für die Dauer von 3 Monaten.
2. 100 mg Folinsäure als Bolus-Injektion, gefolgt von einer 24-stündigen Infusion von 25 mg Folinsäure/Stunde, anschließend 4 x 25 mg Folinsäure i.v./Tag für eine Woche.
3. 50 mg Pyridoxin wurden alle 8 Stunden über 30 Minuten intravenös infundiert.

Therapie bei versehentlicher paravenöser Injektion (versehentliche Verabreichung des Arzneimittels in das die Vene umgebende Gewebe):

Es ist von äußerster Wichtigkeit, eine paravenöse Injektion zu vermeiden. Daher wird Ihr behandelnder Arzt nur große, leicht erreichbare Venen benutzen. Zur Vermeidung des Austritts von Injektionslösung in das umgebende Gewebe wird Ihr behandelnder Arzt in den Schlauch einer laufenden Infusion injizieren bzw. einen Venenkatheter oder eine Schmetterlingskanüle benutzen und sich vergewissern, dass die Kanüle oder der Katheter vor der Injektion richtig innerhalb der Vene liegt. Beim Auftreten eines Venenkrampfes und/oder Schmerzen, melden Sie dies bitte unverzüglich Ihrem behandelnden Arzt, welcher die Injektion sofort abbrechen und den Rest der Lösung in eine andere große Vene injizieren wird. Bei Kindern muss eventuell für eine Ruhigstellung des Armes gesorgt werden.

Bei einer versehentlichen paravenösen Injektion (versehentliche Verabreichung des Arzneimittels in das die Vene umgebende Gewebe) wird Ihr behandelnder Arzt eine entsprechende Therapie einleiten.

Lunge:

Wegen der Gefahr einer Atemnot durch Verengung der Atemwege mit möglichem tödlichem Ausgang sollen bronchienerweiternde Medikamente bei Verabreichung von Vinca-Alkaloiden als Monotherapie und speziell in Kombination mit Mitomycin bereitgehalten werden. Diese Reaktionen können Minuten oder Stunden nach der Gabe von Vindesinsulfat auftreten. Symptome wie akut einsetzende fortschreitende Atemnot, trockener Husten, Schmerzen des Brustfells, Atemgeräusche sowie bestimmte Röntgenbefunde können festgestellt werden. Bei Auftreten dieser Symptome wird Ihr behandelnder Arzt sowohl die Vindesin- als auch die Mitomycin-Therapie sofort abbrechen und eine entsprechende Therapie einleiten. Die Kombinationsbehandlung mit Mitomycin wird soweit möglich vermieden werden.

Blutbild:

Vor jeder Dosis soll das Blutbild bestimmt werden. Bei Leukopenie (Verminderung der weißen Blutzellen), Thrombozytopenie (Verminderung der Blutplättchen), oder jeder infektiösen Komplikationen wird Ihr behandelnder Arzt die nächste Dosis erst nach sorgfältiger Beurteilung des Falles verabreichen.

Je höher die verabreichte Dosis, desto ausgeprägter und länger andauernd ist die Leukopenie (Verminderung der weißen Blutzellen).

Bei der Verabreichung von Eldisin ist der Tiefstand der Zellzahl der weißen Blutzellen 3-5 Tage nach dem letzten Behandlungstag zu erwarten; die Zellzahlen der weißen Blutzellen erholen sich gewöhnlich 7-10 Tage nach einer Dosis. Bei Patienten, deren Knochenmark durch eine kurz vorhergehende Strahlen- oder Zytostatikatherapie (Therapie mit Arzneimitteln zur Krebstherapie) geschädigt wurde, ist das Risiko einer Leukopenie (Verminderung der weißen Blutzellen) (< 2000 Zellen/mm³) sowie Thrombozytopenie (Verminderung der Blutplättchen) (< 200.000 Zellen/mm³) erhöht. Ihr behandelnder Arzt wird für eine kontinuierliche Überwachung sorgen.

Die Leukopenie (Verminderung der weißen Blutzellen) kann bei Patienten mit Kachexie (Abmagerung) oder hochgradigen Hautulzerationen (Hautgeschwüren) schwerwiegender ausgeprägt sein. V.a. bei älteren Patienten mit diesen Symptomen sollte Eldisin nicht angewendet werden.

Bei durch Eldisin hervorgerufener Granulozytopenie (Verminderung bestimmter weißer Blutzellen) wurde auch ein Anstieg der Thrombozytenzahl (Blutplättchen) beobachtet.

Nervensystem:

Vinca-Alkaloide können zu zentraler und peripherer Neurotoxizität (schädliche Wirkung des Arzneimittels auf das Nervensystem) führen. Die Verabreichung von Eldisin an Patienten mit vorbestehender Erkrankung des Nervensystems wird unter sorgfältiger Kontrolle von Dosierung und Nebenwirkungen erfolgen, besonders wenn gleichzeitig andere Medikamente

mit nervenschädigendem Potential zur Anwendung kommen. Ihr behandelnder Arzt wird bei Notwendigkeit eine Dosisanpassung durchführen.

Neurotoxizität (schädliche Wirkung des Arzneimittels auf das Nervensystem) ist die dosisbegrenzende Toxizität bei längerer Therapie. Diese beinhaltet üblicherweise Missempfindungen, insbesondere Taubheit der Finger- und Zehenspitzen, Verlust der tiefen Sehnenreflexe und Verstopfung, die bei 35-60 % der Patienten auftreten. Andere Symptome von Neurotoxizität (schädliche Wirkung des Arzneimittels auf das Nervensystems), welche seltener auftreten, sind paralytischer Ileus (Darmlähmung), Krämpfe, Schwäche, Kopfschmerzen, Geschmacksverlust, Kieferschmerzen und Gesichtslähmung. Eine Studie an Kindern ergab Neurotoxizität (schädliche Wirkung des Arzneimittels auf das Nervensystem) mit Parästhesien (Missempfindungen), Muskel- und Kieferschmerzen sowie Verlust der tiefen Sehnenreflexe, die zum Therapieabbruch führte. Schmerzen in den Extremitäten und fortschreitende Muskelschwäche blieben bestehen.

Nach Behandlung mit Vinca-Alkaloiden wurde über Schäden des achten Hirnnervs, die sowohl Gleichgewichts- wie auch Hörorgan betrafen, berichtet. Dabei kam es zu teilweiser oder vollständiger Taubheit, die vorübergehend oder bleibend sein kann. Außerdem können Gleichgewichtsstörungen einschließlich Schwindel und Nystagmus (unkontrollierte, rhythmische Bewegungen der Augen) auftreten. Besondere Vorsicht ist angebracht bei der Kombination von Eldisin mit anderen gehör- und gleichgewichtsschädigenden Substanzen wie zum Beispiel platinhaltigen Chemotherapeutika (Gruppe bestimmter Arzneimittel zur Krebstherapie).

Herz:

Aufgrund seltener beschriebener Fälle ischämischer Herzkrankheiten (Erkrankung der Herzkranzgefäße, die zu einer Sauerstoff-Unterversorgung führt) werden Patienten unter Eldisin-Therapie diesbezüglich sorgfältig überwacht.

Gefäßsystem:

Eldisin soll nicht in eine Vene einer schlecht zirkulierten Extremität verabreicht werden, da dies zu einer Erhöhung des Thromboserisikos (Risiko einer Gefäßerkrankung mit Bildung eines Blutgerinnsels) führt.

Harntrakt:

Bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (eine bestimmte Form von Blutkrebs, bei dem das Knochenmark zu viele weiße Blutkörperchen produziert) wurde als Folge des Tumorlyse-Syndroms (potentiell lebensbedrohlicher Zustand verursacht durch raschen Zerfall des Tumors) das Auftreten von Harnsäure-Nephropathien (durch Harnsäure-Überproduktion bedingte Erkrankung der Niere) beschrieben. Gegen eine akute Harnsäure-Nephropathie (durch Harnsäure-Überproduktion bedingte Erkrankung der Niere) werden folgende vorbeugende Maßnahmen empfohlen: ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Entsäuerung des Urins, Verabreichung von Allopurinol (bestimmtes Arzneimittel, das die Produktion von Harnsäure unterbindet).

Das Syndrom einer unzureichenden Ausschüttung des Antidiuretischen Hormons wurde selten berichtet. Es führt zu einer erhöhten Ausscheidung von Natrium und Hyponatriämie (Natriummangel im Blut). Verminderte Flüssigkeitsaufnahme verbessert die Hyponatriämie (Natriummangel im Blut) und den Natriumverlust über die Niere. Eine Diuretika-Gabe (Gabe von Arzneimitteln zur Entwässerung) kann notwendig sein.

Leber:

Vindesin wird hauptsächlich über die Galle ausgeschieden. Daher werden Patienten, deren Leberfunktion eingeschränkt ist, mit Vorsicht behandelt werden. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird empfohlen, die Dosis für Vinca-Alkaloide entsprechend dem Schweregrad der Leberfunktionsstörung anzupassen, wenn nicht andere Gründe gegen diese Dosisanpassungen sprechen sollten.

Gehirn:

Beim Bestehen von Hirnmetastasen wird Ihr behandelnder Arzt die vorbeugende Gabe eines Antiepileptikums (Arzneimittel gegen spontan auftretende Krampfanfälle (Epilepsie)) in Erwägung ziehen.

Magen-Darmtrakt:

Übelkeit und Erbrechen lassen sich mit Antiemetika (Arzneimittel gegen Übelkeit) gewöhnlich unter Kontrolle bringen. Gegen Verstopfung, die infolge neurotoxisch (nervenschädigend) bedingter verminderter Darmbeweglichkeit auftreten kann, wird Ihr behandelnder Arzt vorbeugende Maßnahmen treffen.

Augen:

Da Vindesin stark reizend ist und sogar Hornhautgeschwüre verursachen kann, wird mit besonderer Vorsicht vorgegangen werden, um eine versehentliche Kontamination der Augen zu vermeiden. Falls versehentliche Kontamination auftritt, muss das Auge sofort und gründlich mit Wasser gespült und ein Augenarzt kontaktiert werden.

Haut:

Falls versehentliche Kontamination auftritt, muss die kontaminierte Haut sofort und gründlich mit Wasser abgespült werden.

Anwendung von Eldisin zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei einer Kombinationsbehandlung mit **Mitomycin** (bestimmtes Antibiotikum) kann es mit größerer Wahrscheinlichkeit als bei Vindesin-Monotherapie innerhalb von Minuten bis zu mehreren Stunden nach der Injektion von Vindesin zu ausgeprägter Verengung der Atemwege und akuter Atemnot mit möglichem tödlichen Ausgang kommen, auch dann, wenn das Vinca-Alkaloid bis zu 2 Wochen nach der Mitomycin-Dosis injiziert wurde. Die Kombinationsbehandlung mit Mitomycin ist soweit wie möglich zu vermeiden.

Besondere Vorsicht wird bei der gleichzeitigen Anwendung von Vindesin und **gehör- und gleichgewichtsschädigenden Medikamenten** wie platinhaltiger Chemotherapeutika (Gruppe bestimmter Arzneimittel zur Krebstherapie) wie Cisplatin (bestimmte Arzneimittel zur Krebstherapie) geboten, da nach Behandlung mit Vinca-Alkaloiden über Schäden des achten Hirnnervs, die sowohl Gleichgewichts- wie auch Hörorgan betroffen haben, berichtet wurde.

Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Vindesin und **Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus** (das Immunsystem unterdrückende Arzneimittel) geboten, da es zu einer schwerwiegenden Immunodepression (Unterdrückung des Immunsystems) kommen und ein erhöhtes Risiko der Lymphoproliferation (überschießende krankhafte Produktion von bestimmten weißen Blutzellen) gegeben sein kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Vindesin und **Thioguanin** (bestimmtes Arzneimittel zur Krebstherapie) können die Blutbildungsstörung und die Neutropenie (Verminderung bestimmter weißer Blutzellen) verstärkt werden. Besondere Vorsicht ist geboten.

Das individuell unterschiedlich erhöhte Thromboserisiko (Risiko der Bildung von Blutgerinnseln) bei Krebserkrankungen bedingt häufig die Notwendigkeit einer antikoagulativen Therapie (Therapie mit Blutgerinnungshemmern). Mögliche Wechselwirkungen zwischen Vindesin und **Antikoagulantien** (Blutgerinnungshemmern) können zu einem erhöhten Risiko von Blutungen führen. Ihr behandelnder Arzt wird über die

Notwendigkeit einer Dosisanpassung des Antikoagulans (Blutgerinnungshemmers) entscheiden.

Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Vindesin und **Medikamenten** (z.B.: Itraconazol (bestimmtes Arzneimittel gegen Pilzinfektionen), Ciclosporin (das Immunsystem unterdrückendes Arzneimittel), Dalfopristin/Quinupristin (bestimmte Antibiotika-Kombination), Calcium Kanal Blocker speziell Nifedipin (bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck, Erkrankungen der Herzkranzgefäße und Herzrhythmusstörungen) und Erythromycin (bestimmtes Antibiotikum)) geboten, **die den Cytochrom P450 (Unterklasse CYP 3A)-Leberstoffwechsel blockieren** bzw. bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, da dies zu einer verstärkten Toxizität von Vinca-Alkaloiden führen kann. Verstärkte Neurotoxizität (schädliche Wirkung des Arzneimittels auf das Nervensystem) wie Missempfindungen, Muskelschwäche, Verstopfung, Bauchschmerzen, Darmlähmung, Bluthochdruck und Natriummangel im Blut wurden beobachtet. Ihr behandelnder Arzt wird über die Notwendigkeit einer Dosisanpassung entscheiden.

Die gleichzeitige Anwendung von Vindesin und **Itraconazol** (bestimmtes Arzneimittel gegen Pilzinfektionen) kann eine raschere oder erhöhte neuromuskuläre Schädigung (Rhabdomyolyse) hervorrufen. Zu Monotherapie mit Vinca-Alkaloiden existieren keine Literaturfälle, die das Auftreten von Rhabdomyolyse (neuromuskuläre Schädigung) beschreiben; zu Anwendung in Kombination mit Azol-Antimykotika (Gruppe bestimmter Arzneimittel gegen Pilzinfektionen) jedoch schon.

Die gleichzeitige Gabe von **Itraconazol** (bestimmtes Arzneimittel gegen Pilzinfektionen) mit Vincristin wurde mit einem erhöhten Auftreten einer Neurotoxizität (schädliche Wirkung des Arzneimittels auf das Nervensystem) bei Kindern und Erwachsenen mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) (eine bestimmte Form von Blutkrebs, bei dem das Knochenmark zu viele weiße Blutkörperchen produziert) in Zusammenhang gebracht. Es wurde über Todesfälle bei Patienten, welche die Kombination Vinorelbin und Itraconazol (bestimmtes Arzneimittel gegen Pilzinfektionen) erhielten, berichtet. Vorsicht und eine engmaschige Kontrolle wird bei Patienten angewendet werden, die Itraconazol (bestimmtes Arzneimittel gegen Pilzinfektionen) oder ein anderes Azol-Antimykotikum (Gruppe bestimmter Arzneimittel gegen Pilzinfektionen) gemeinsam mit einem Vinca-Alkaloid erhalten. Die Patienten werden sorgfältig hinsichtlich Symptome der Neurotoxizität (schädliche Wirkung des Arzneimittels auf das Nervensystem) wie Missempfindungen, Muskelschwäche, Darmlähmung beobachtet werden. Ihr behandelnder Arzt wird über die Notwendigkeit einer Dosisanpassung entscheiden.

Generell ist Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung von Vindesin und **Medikamenten mit nervenschädigendem Potential** geboten.

Wegen möglicher Nebenwirkungen auf die Knochenmarksfunktion und das Nervensystem, wird Vindesin bei gleichzeitiger Gabe mit anderen Medikamenten oder einer Strahlenbehandlung, die zu den gleichen Nebenwirkungen, wie für Vindesin beschrieben, führen können, nur unter sorgfältiger Kontrolle von Dosierung und Nebenwirkungen verabreicht werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Vindesin und **Interferon-Alpha** (bestimmtes Arzneimittel zur Krebstherapie) wurden Fälle schwerer Myelosuppression (Unterdrückung der Funktion des Knochenmarks) beschrieben.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Vindesin und **Bleomycin** (bestimmtes Antibiotikum) wurden Fälle von vaskulärer Toxizität (Gefäßschädigung) und Raynaud Syndrom (bestimmte Gefäßerkrankung, welche durch Abblauen der Hände oder Füße gekennzeichnet ist) beschrieben.

Wenn Vindesin in Kombination mit **L-Asparaginase** (bestimmtes Arzneimittel zur Krebstherapie) angewendet wird, wird Vindesin 12-24 Stunden vor der Verabreichung der L-Asparaginase (bestimmtes Arzneimittel zur Krebstherapie) verabreicht werden, da sonst eine erhöhte Toxizität von Vindesin auftreten kann.

Die Verabreichung von Vinca-Alkaloiden kann die Wirkung von **Phenytoin** (bestimmtes Arzneimittel gegen spontan auftretende Krampfanfälle (Epilepsie)) vermindern, da Vinca-Alkaloide die Blutplasmaspiegel von Phenytoin (bestimmtes Arzneimittel gegen spontan auftretende Krampfanfälle (Epilepsie)) vermindern können. Auch andere Hydantoine (Gruppe bestimmter Arzneimittel gegen spontan auftretende Krampfanfälle (Epilepsie)) können hiervon betroffen sein. Eine Dosisanpassung sollte aufgrund regelmäßiger Blutspiegelbestimmungen erfolgen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Vindesinsulfat und anderen **Zytostatika** muss mit einer Wirkungsverstärkung sowie mit verstärkten Nebenwirkungen gerechnet werden.

Die Impfungen, die während einer Behandlung mit Vindesin durchgeführt werden, können wirkungslos sein. Eine Impfung mit **Lebendvirus-Impfstoffen** darf aufgrund der durch die Chemotherapie (medikamentöse Krebstherapie) beeinträchtigten Immunabwehr und möglicher schwerwiegender Konsequenzen (Infektion bis zu tödlichem Ausgang) nicht vorgenommen werden. Der Zeitraum bis zum Auftreten einer adäquaten Immunantwort nach Chemotherapie kann, in Abhängigkeit von der Art der Chemotherapie und der malignen Grunderkrankung, 3 Monate bis 1 Jahr betragen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Erfahrungen am Menschen zeigen, dass eine Anwendung von Vindesin während der Schwangerschaft zu angeborenen Fehlbildungen beim ungeborenen und/oder beim neugeborenen Kind führt. Vindesin darf daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 12 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vindesin oder seine Stoffwechselprodukte in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Eldisin darf daher während der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn man die Wichtigkeit dieses Arzneimittels für die Mutter in Betracht zieht, muss aufgrund des Risikos von schweren Nebenwirkungen durch Vindesin abgestillt werden.

Fertilität

In Fertilitätsstudien verursachte Vindesin bei männlichen Mäusen eine vorübergehende verminderte Spermienproduktion. Daher wird Männern empfohlen, während der Behandlung mit Vindesin und bis zu 6 Monate danach, kein Kind zu zeugen und sich wegen der Möglichkeit der Unfruchtbarkeit durch eine Vindesin-Therapie über eine Kryokonservierung von Sperma beraten zu lassen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen



Achtung: Dieses Arzneimittel kann die Reaktionsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen.

Die Behandlung mit Eldisin kann manchmal zu Nebenwirkungen am Nervensystem führen, z.B. in Form von verminderten Reflexen, Muskelschwäche und Sehstörungen (siehe Abschnitt 4. "Welche Nebenwirkungen sind möglich?"). Wenn Sie diese Nebenwirkungen bemerken, **DÜRFEN SIE SICH NICHT** an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder irgendwelche Maschinen bedienen, die Ihre Aufmerksamkeit verlangen.

Eldisin enthält Natrium:

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

3. Wie ist Eldisin anzuwenden?

Die Behandlung mit Eldisin soll nur von Ärzten durchgeführt werden, die in der Tumortherapie Erfahrung haben.

Die Dosierung sowie die Behandlungsdauer werden durch den behandelnden Arzt dem Anwendungsgebiet, dem Behandlungsschema, dem Fortschreiten der Krankheit sowie individuell dem Allgemeinzustand des Patienten angepasst werden. Bei allen Anwendungsgebieten werden Sie vor jeder Dosis hinsichtlich Leuko- und Thrombozytenzahl (Zellzahl der weißen Blutzellen und der Blutplättchen) überwacht werden. Bei Leukopenie (Verminderung bestimmter weißer Blutzellen), Thrombozytopenie (Verminderung der Blutplättchen) wird die nächste Dosis erst nach sorgfältiger Beurteilung des Falles verabreicht werden.

Die Monotherapie mit Eldisin ist in der Regel nicht vorgesehen, sondern Eldisin wird als Bestandteil eines Krebs-Therapieschemas in Kombination mit anderen Zytostatika (Arzneimittel zur Krebstherapie), Radio-Sensitizern (Arzneimittel zur Sensibilisierung der Tumorzellen für die Strahlentherapie) oder Antikörpern (bestimmte Arzneimittel zur Krebstherapie) verabreicht.

Erwachsene:

Die empfohlene Dosis von Eldisin beträgt je nach Indikation und Kombinationstherapie bei normaler Knochenmarksfunktion für Erwachsene 2 bis 3 mg Vindesinsulfat/m² Körperoberfläche.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

Kinder und Jugendliche mit Leukämien (eine bestimmte Form von Blutkrebs, bei dem das Knochenmark zu viele weiße Blutkörperchen produziert) und anderen hämatologischen Erkrankungen (Erkrankungen des Blutes) sollten ausschließlich an dafür spezialisierten Zentren innerhalb der jeweils aktuellen Studienprotokolle behandelt werden. Das BFM-90 Protokoll sieht für die Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie in der Untereinheit CC die Gabe von Eldisin 3 mg/m² i.v. an den Tagen 1 und 8 mit Wiederholung des Blocks am Tag 28 vor.

Ältere Patienten:

Die Dosis von Eldisin beträgt je nach Indikation und Kombinationstherapie bei normaler Knochenmarksfunktion für ältere Patienten 2 bis 3 mg Vindesinsulfat/m² Körperoberfläche.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Es liegen keine Daten über Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor, die mit Eldisin behandelt wurden. Eine Anpassung der Dosis ist aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen bei Niereninsuffizienz notwendig.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird empfohlen, die Dosis für Vinca-Alkaloide entsprechend dem Schweregrad der Leberfunktionsstörung anzupassen, wenn nicht andere Gründe gegen diese Dosisanpassungen sprechen sollten.

Hinweis:

Kleine Dosen Eldisin täglich über lange Zeit zu verabreichen, ist nicht empfehlenswert, selbst wenn die sich ergebende wöchentliche Gesamtmenge der empfohlenen Dosierung gleichkommt. Diese Methode ist erwiesenermaßen von geringem oder gar keinem zusätzlichen therapeutischen Nutzen, und die Nebenwirkungen nehmen zu.

Auf genaue Einhaltung des empfohlenen Dosierungsplanes ist streng zu achten.

Die höchste wöchentliche Gesamtdosis, über die klinische Erfahrungen vorhanden sind, beträgt 4 mg Vindesinsulfat/m².

Richtlinien für die sichere Handhabung von Zytostatika

Bei Eldisin handelt es sich um einen antineoplastischen Wirkstoff. Vor der Zubereitung sollten die jeweiligen Richtlinien bezüglich des Umgangs mit zytotoxischen Stoffen beachtet werden.

Bei Bestehen einer Schwangerschaft sollte der Umgang mit zytotoxischen Wirkstoffen generell vermieden werden.

Eldisin ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Bei der Handhabung der Stechampullen bzw. fertigen Lösung sind entsprechende Schutzmaßnahmen für das Personal erforderlich, um eine direkte Kontamination mit dem Arzneimittel zu vermeiden (geschultes Personal, Handschuhe, Maske, Schutzbrille; Luftabzug), da potenzielle mutagene, teratogene und/oder karzinogene Effekte des Arzneimittels nicht ausgeschlossen werden können. Es muss sorgfältig darauf geachtet werden, dass das Arzneimittel nicht versehentlich mit den Augen in Berührung kommt. Falls versehentliche Kontamination auftritt, muss das Auge sofort und gründlich mit Wasser gespült werden.

Eldisin soll vor der Anwendung auf eine Konzentration von 1 mg Vindesinsulfat/ml verdünnt werden. Als Verdünnungsmittel eignen sich Wasser für Injektionszwecke, Glucoselösung oder physiologische Kochsalzlösung, denen jedoch ein Konservierungsmittel beigefügt sein sollte.

Die Injektion kann entweder direkt intravenös oder in den Schlauch einer laufenden intravenösen Infusion erfolgen und in etwa 1-3 Minuten abgeschlossen sein. Eldisin ist dazu auf eine Konzentration von 1 mg Vindesinsulfat/ml zu verdünnen. Als Verdünnungsmittel eignen sich Wasser für Injektionszwecke, Glucoselösung oder physiologische Kochsalzlösung, denen jedoch ein Konservierungsmittel beigefügt sein sollte.

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

Eldisin soll nicht mit Lösungen verdünnt werden, die den pH-Wert über den Bereich von 3,5 – 5 hinaus erhöhen.

Wenn Sie eine größere Menge von Eldisin angewendet haben, als Sie sollten

Die Nebenwirkungen von Eldisin sind zumeist dosisabhängig, daher muss bei Überdosierung mit einem verstärkten Auftreten von unerwünschten Begleiterscheinungen gerechnet werden. Weiters wurden als Folge von Überdosierung bleibende Schäden des

Zentralnervensystems beschrieben. Da ein spezifisches Gegenmittel nicht bekannt ist, sind unterstützende (symptomatische) therapeutische Maßnahmen notwendig.

Hinweis für den Arzt: Weitere Hinweise zur symptomatischen Behandlung einer Überdosierung finden Sie am Ende dieser Gebrauchsinformation.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Nebenwirkungen sind im Allgemeinen vorübergehend und dosisabhängig, die Schwere individuell unterschiedlich. Knochenmarksdepression (Unterdrückung der Funktion des Knochenmarks), Leukopenie (Verminderung der weißen Blutzellen), Anämie (Blutarmut), Thrombozytopenie (Verminderung der Blutplättchen) ist die häufigste akute dosisbegrenzende Toxizität der Vindesin-Therapie.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird nach den folgenden Kategorien klassifiziert:

sehr häufig	mehr als 1 von 10 Behandelten
häufig	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
gelegentlich	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 Behandelten
selten	weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
sehr selten	weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Über folgende Nebenwirkungen wurde berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Leukopenie (Verminderung der weißen Blutzellen), Granulozytopenie (Verminderung bestimmter weißer Blutzellen).

Häufig: Thrombozytopenie (Verminderung der Blutplättchen), Thrombozytose (Vermehrung der Blutplättchen), Anämie (Blutarmut).

Bei vorbestehender Lebererkrankung ist das Risiko einer Myelosuppression (Unterdrückung der Funktion des Knochenmarks) erhöht.

Bei einigen Patienten wurde über Knochenmarksaplasie (ungenügende Bildung von blutbildenden Zellen im Knochenmark) und Agranulozytose (starke Verminderung bestimmter weißer Blutzellen) berichtet. Bei einer Dosierung von einer Bolus-Injektion pro Woche kam es im Allgemeinen nicht zu einer Thrombozytopenie (Verminderung der Blutplättchen), jedoch bei anderen Dosierungsschemen und bei Patienten mit vorbestehender Myelosuppression (Unterdrückung der Funktion des Knochenmarks) aufgrund vorangegangener Radio- und/oder Chemotherapie (Krebstherapie). Eine Thrombozytopenie (Verminderung der Blutplättchen) wurde v.a. bei Patienten beobachtet, bei denen Vindesin eine Granulozytopenie (Verminderung bestimmter weißer Blutzellen) hervorrief.

Endokrine Erkrankungen (Erkrankungen der Drüsen)

Selten: Syndrom einer gestörten Freisetzung des Antidiuretischen Hormons (führt zu einer erhöhten Ausscheidung von Natrium und Hyponatriämie (Natriummangel im Blut)).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Appetitlosigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Neurotoxizität (schädliche Wirkung des Arzneimittels auf das Nervensystem) mit Parästhesien (Missempfindungen), insbesondere Taubheit der Finger- und Zehenspitzen, Verlust der tiefen Sehnenreflexe und Gesichtslähmung.

Häufig: periphere Nervenentzündungen, Störungen der Bewegungskoordination, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Depressionen, Krämpfe, Schwindel.

Gelegentlich: Kieferschmerzen, Hängefuß, Lähmungen, teilweise oder vollständige Taubheit.

Selten: Gleichgewichtsstörungen.

Nicht bekannt: Gliederschmerzen, Verwirrung, Lethargie, Halluzinationen, Fieber, Muskelschmerzen und Fazialisparese (bestimmte Form der Gesichtslähmung).

Bei einigen Patienten wurden Krämpfe, häufig zusammen mit Bluthochdruck beobachtet, bei Kindern auch Krämpfe mit anschließender Bewusstlosigkeit.

Nach Behandlung mit Vinca-Alkaloiden wurde über Schäden des achten Hirnnervs, die sowohl Gleichgewichts- wie auch Hörorgan betroffen haben, berichtet. Dabei kann es zu teilweiser oder vollständiger Taubheit kommen, die vorübergehend oder bleibend sein kann. Außerdem können Gleichgewichtsstörungen einschließlich Schwindel und Nystagmus (unkontrollierte, rhythmische Bewegungen der Augen) auftreten.

Besondere Vorsicht ist angebracht bei der Kombination von Eldisin mit anderen gehör- und gleichgewichtsschädigenden Substanzen wie zum Beispiel platinhaltigen Chemotherapeutika (Gruppe bestimmter Arzneimittel zur Krebstherapie) wie Cisplatin (bestimmtes Arzneimittel zur Krebstherapie).

Die gleichzeitige Anwendung von Vindesin und Itraconazol (bestimmtes Arzneimittel gegen Pilzinfektionen) kann eine raschere oder erhöhte neuromuskuläre Schädigung (Rhabdomyolyse) hervorrufen.

Augenerkrankungen

Über vorübergehende Blindheit bei Patienten, die Vindesin in Kombination mit weiteren Chemotherapeutika (Arzneimittel zur Krebstherapie) erhielten, wurde berichtet. Ebenso wurde über Photophobie (Lichtempfindlichkeit) berichtet. Die Beteiligung des Vindesins an dieser Reaktion ist unklar.

Herzkrankungen

Häufig: Kardiotoxizität (Herzschädigung).

Nicht bekannt: Schädigung der Herzkranzgefäße und Herzinfarkt, akuter Brustschmerz und EKG-Veränderungen.

Gefäßkrankungen

Nicht bekannt: zu hoher und zu niedriger Blutdruck.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Atemnot.

Selten: Verengung der Atemwege.

Es wurde über ausgeprägte Verengung der Atemwege und akute Atemnot nach Injektion von Vinca-Alkaloiden berichtet, speziell im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Mitomycin. Diese Reaktionen können Minuten oder Stunden nach der Gabe von Vindesinsulfat auftreten.

Erkrankungen des Magen-Darmtrakts

Sehr häufig: Verstopfung, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen.

Häufig: Bauchkrämpfe, Geschwüre der Mundschleimhaut, Durchfall.

Gelegentlich: Darmlähmung, Bauchschmerzen, Schleimhautentzündung im Mund, Sodbrennen, Geschmacksverlust, Gewichtsverlust.

Nicht bekannt: Durchbruch des Darms, Absterben von Darmschleimhaut.

Leber- und Gallenerkrankungen

Todesfälle aufgrund von Leberversagen und Blutvergiftung wurde bei Patienten mit schwerer Leukopenie (Verminderung der weißen Blutzellen) anschließend an 2-wöchentliche Verabreichungen von Vindesin (Gesamtdosis 8 mg/m²) beobachtet. Der Einfluss von Vindesin als Ursache eines Leberversagens ist unklar.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: In der Regel vorübergehender Haarausfall.

Häufig: Fleckiger Hautausschlag.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Generalisierte Schmerzen der Skelettmuskulatur.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Polyurie (krankhaft erhöhte Urinausscheidung), Dysurie (erschwerter Blasenentleerung) und Harnverhaltung.

Selten: Syndrom einer gestörten Freisetzung des Antidiuretischen Hormons (führt zu einer erhöhten Ausscheidung von Natrium und Hyponatriämie (Natriummangel im Blut)).

Wie bei allen Zytostatikatherapien (medikamentöse Krebstherapien) kann es auch nach Vindesinsulfat-Gabe zu einem akuten Nierenversagen infolge einer Hyperurikämie (erhöhter Harnsäurespiegel im Blut) kommen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Vindesinsulfat kann bei Männern und Frauen zu Infertilität (Unfruchtbarkeit) führen. Abhängig vom Alter der Patienten und von der Gesamtdosis ist eine Reversibilität der Effekte auf die Fruchtbarkeit möglich.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Unwohlsein, Schwäche, Fieber.

Häufig: Frösteln, Reaktionen an der Injektionsstelle.

Nicht bekannt: Schmerzen im Bereich des Tumors, Allergien.

Bei versehentlicher paravenöser Injektion können lokale Entzündungen und Venenentzündungen bis zu schweren Gewebnekrosen (Absterben von Gewebe) auftreten. Die Heilung derartiger Wunden kann mehrere Wochen dauern und von starken Schmerzen begleitet sein. Auch nach Abheilung können noch Beschwerden bestehen bleiben.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Eldisin aufzubewahren?

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

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

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

Bei der Entsorgung aller Gegenstände und Materialien, die bei der Herstellung der Lösung verwendet wurden, sollten entsprechende Vorkehrungen getroffen werden.

Nicht verwendetes oder kontaminiertes Material sollte in ein Hochrisiko-Abfallbehältnis entsorgt werden. Jenes Personal, welches für die Beseitigung des Abfalls zuständig ist, sollte sich über die Gefahr mit dem Umgang dieser Materialien bewusst sein.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eldisin enthält

- Der Wirkstoff ist: Vindesinsulfat. Eine Trockenstechampullen enthält 5 mg Vindesinsulfat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (E 421), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Schwefelsäure 10% (zur pH-Einstellung)

Wie Eldisin aussieht und Inhalt der Packung

1 Durchstechflasche mit 30 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Eldisin ist ein weißes, kristallines Pulver in einer farblosen Glasampulle Typ I mit Gummistopfen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

Hersteller:

STADA Arzneimittel AG, Stadastraße 2-18, 61118 Bad Vilbel, Deutschland

Z.Nr.: 17.578

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im August 2022.

--

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Therapie bei Überdosierung:

1. Verhütung von Nebenwirkungen, die von einer Störung der Sekretion des Antidiuretischen Hormons herrühren. Dazu gehören Einschränkung der

Flüssigkeitsaufnahme und evtl. die Anwendung eines auf die Henle-Schleife und die Funktion des distalen Tubulus wirkenden Diuretikums.

2. Gabe eines Antikonvulsivums für mindestens eine Woche nach der Überdosierung.
3. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung eines paralytischen Ileus.
4. Überwachung des Herz-Kreislaufsystems.
5. Tägliches Blutbild, um den Transfusionsbedarf zu erkennen.
6. Verabreichung von Folsäure.