

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NAVELBINE 10 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

WERKZAAM BESTANDDEEL	FORMULE PER EENHEID		
	10 mg/1 ml	40 mg/4 ml	50 mg/5 ml
Vinorelbine ditartraat (mg)	13,85	55,40	69,25
overeenkomend met: vinorelbine (INN) base (mg)	10,00	40,00	50,00

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Navelbine is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH tussen 3,3 en 3,8.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom bij patiënten die niet hebben gereageerd op, of niet in aanmerking komen voor, standaard anthracycline-bevattende therapie.

Behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, in combinatie met Cisplatine.

Als adjuvante behandeling in combinatie met cisplatine na volledige resectie van stadium II en IIIA niet-kleincellig longcarcinoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Uitsluitend intraveneuze toediening na gepaste verdunning.

Intrathecale toediening van Navelbine kan fataal zijn.

Instructies voor gebruik en verwerking: zie rubriek 6.6.

Het wordt aangeraden om Navelbine te infunderen over 6-10 minuten na verdunning in 20 à 50 ml natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of een 5% glucose-oplossing voor injectie.

De toediening moet altijd gevolgd worden door een overvloedige spoeling van de ader met minstens 250 ml isotone oplossing.

Bij volwassenen:

Behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom:

- Als monotherapie is de gewoonlijke dosering 25 tot 30 mg/m², wekelijks toegediend.
- Als polychemotherapie kan de gewoonlijke dosering gehandhaafd worden (25 tot 30 mg/m²) en de frequentie van toediening verlaagd worden, bijvoorbeeld : dag 1 en 5 iedere 3 weken of dag 1 en 8 iedere 3 weken.

Behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom in combinatie met Cisplatine:

De gewoonlijke dosering is 25 mg/m², wekelijks toegediend in combinatie met Cisplatine 100 mg/m² éénmaal elke vier weken.

Als adjuvante behandeling in combinatie met Cisplatine na volledige resectie van niet-kleincellige longcarcinoom stadium II en IIIA.

De gewoonlijke dosering van Navelbine is 30 mg/m² wekelijks, gedurende 16 weken, in combinatie met Cisplatine 100 mg/m² éénmaal per 4 weken.

Waarschuwing: de maximaal getolereerde dosering is 60 mg per toediening.

Toediening bij ouderen

Klinische ervaring heeft geen relevante verschillen geïdentificeerd bij oudere patiënten betreffende de mate van respons, hoewel grotere gevoeligheid bij sommige van deze patiënten niet kan worden uitgesloten.

Leeftijd wijzigt de farmacokinetiek van vinorelbine niet (zie rubriek 5.2).

Toediening bij patiënten met leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van Navelbine wordt niet gewijzigd bij patiënten die matige of ernstige leverstoornissen vertonen. Desondanks wordt als voorzorgsmaatregel een verminderde dosis van 20 mg/m² en nauwe opvolging van de hematologische parameters aanbevolen bij patiënten met ernstige leverstoornissen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Toediening bij patiënten met nierinsufficiëntie

Gezien de geringe renale excretie, is er geen farmacokinetische verantwoording voor een vermindering van de dosis Navelbine bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4, 5.2).

Toediening bij kinderen

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn niet vastgesteld en derhalve wordt toediening niet aanbevolen (zie rubriek 5.1).

Maximale verdraagbare dosis per toediening : 35,4 mg/m² lichaamsoppervlak.

In combinatie met Cisplatine dienen wekelijkse bepalingen van het totale aantal bloedcellen te worden uitgevoerd om vast te stellen of dosisverlagingen van Navelbine en/of Cisplatine noodzakelijk zijn.

4.3 Contra-indicaties

- Gekende overgevoeligheid voor vinorelbine of andere vinca alkaloiden, of voor één van de hulpstoffen
- Neutrofielengehalte lager dan $1500/\text{mm}^3$ of een ernstige infectie, op het ogenblik of recent (minder dan 2 weken geleden)
- Bloedplaatjesgehalte lager dan $100000/\text{mm}^3$
- In combinatie met het vaccin tegen gele koorts (zie rubriek 4.5)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6),

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Navelbine dient toegediend te worden onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van chemotherapie.

Gezien de inhibitie van het hematopoëtisch systeem het voornaamste risico is dat gepaard gaat met het gebruik van Navelbine, dient een strenge hematologische controle te gebeuren tijdens de behandeling (bepaling van het hemoglobine gehalte, aantal leucocyten, neutrofielen en plaatjes op de dag van iedere nieuwe toediening).

De dosis limiterende bijwerking is voornamelijk neutropenie. Dit effect is niet-cumulatief, met de nadir tussen de 7^e en 14^e dag na de toediening en is snel omkeerbaar, binnen de 5 à 7 dagen. Indien het neutrofielengehalte lager is dan $1500/\text{mm}^3$ en/of als het aantal bloedplaatjes lager is dan $100000/\text{mm}^3$, moet de behandeling uitgesteld worden tot normalisering.

Indien patiënten tekenen of symptomen vertonen die wijzen op een infectie moet men ogenblikkelijk overgaan tot onderzoeken.

Voorzorgen bij gebruik

Extra voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan patiënten met een ischemische cardio-vasculaire aandoening in het verleden (zie rubriek 4.8).

De farmacokinetiek van Navelbine wordt niet gewijzigd in geval van matige of ernstige leverinsufficiëntie. Voor dosisaanpassingen in deze specifieke patiëntengroep, zie rubriek 4.2.

Gezien de geringe renale excretie, is er geen farmacokinetische verantwoording voor een vermindering van de dosis Navelbine bij patiënten met gestoorde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Navelbine mag niet tegelijkertijd toegediend worden met een radiotherapie waarbij het bestralingsgebied de lever bevat.

Dit product is specifiek tegenaangewezen met het gele koorts vaccin en is niet aangewezen met andere levend verzwakte vaccins.

Voorzichtigheid is aangewezen wanneer Navelbine gecombineerd wordt met sterke CYP3A4 inhibitoren of inductoren (zie rubriek 4.5 - Interacties specifiek voor vinorelbine), en de combinatie met fenytoïne (zoals alle cytostatica) en met itraconazole (zoals alle vinca-alkaloïden) wordt niet aangeraden.

Ieder toevallig contact met de ogen vermijden: er bestaat een risico op ernstige irritatie en zelfs ulceratie van het hoornvlies als het product onder druk de ogen bereikt. In geval van contact, onmiddellijk overvloedig de ogen met een natriumchloride oplossing 9 mg/ml (0,9%) uitwassen.

Interstitiële longziekte werd vaker gemeld bij de Japanse bevolking. Bijzondere aandacht is geboden voor deze specifieke populatie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gemeenschappelijke interacties voor alle cytostatica:

Omwille van het verhoogde risico op trombose tijdens tumorale aandoeningen wordt een behandeling met anticoagulantia frequent toegepast. De grote intra-individuele variabiliteit van de coagulatiegraad tijdens deze aandoeningen en de daarbij horende mogelijkheid van een interactie tussen het orale anticoagulia en de chemotherapie, vereisen een verhoging van de frequentie van de INR (International Normalised Ratio)-controles, wanneer er beslist wordt om de patiënt te behandelen met orale anticoagulantia.

Tegenaangewezen combinaties:

Gele koorts vaccin: risico op dodelijke algemene vaccinatiesziekte (zie rubriek 4.3).

Af te raden combinaties:

Levend verzwakte vaccins (voor gele koorts vaccin, zie Tegenaangewezen combinaties): Risico op algemene vaccinatiesziekte, mogelijk fataal. Dit risico is groter bij personen die reeds een lagere weerstand hebben door de onderliggende ziekte. Er wordt aangeraden een inactief vaccin te gebruiken wanneer dit bestaat (poliomyelitis) (zie rubriek 4.4).

Fenytoïne: Risico op het voorkomen van convulsies door verminderde digestieve absorptie van fenytoïne door het cytotoxisch geneesmiddel of verlies van de doeltreffendheid van het cytostaticum door verhoging van het levermetabolisme door fenytoïne.

Combinaties waar rekening mee moet gehouden worden:

Ciclosporine, tacrolimus: Extreme immunodpressie met risico op lymfoproliferatie.

Interacties specifiek voor vinca-alkaloïden:

Af te raden combinatie:

Itraconazole: Verhoging van de neurotoxiciteit van vinca-alkaloïden door vermindering van het levermetabolisme.

Combinatie waar rekening mee moet gehouden worden:

Mitomycine C: Verhoogd risico op bronchospasme en dyspneu, in zeldzame gevallen werd een interstitiële pneumonitis waargenomen.

Gezien vinca-alkaloïden gekend zijn als substraten voor P-glycoproteïnen, en bij gebrek aan een specifieke studie, dient men voorzichtig te zijn bij het combineren van Navelbine met sterke modulators van deze membraan transporteurs.

Interacties specifiek voor vinorelbine:

De combinatie van Navelbine met andere producten die een gekende beenmergtoxiciteit hebben, kan de myelosuppressieve bijwerkingen verhogen.

CYP 3A4, dat een voorname rol speelt in het metabolisme van vinorelbine, kan in combinatie met sterke inhibitoren van dit iso-enzyme (bijv. ketoconazol, itraconazol) de bloedconcentraties van vinorelbine verhogen en in combinatie met sterke inductoren van dit iso-enzyme (bijv. rifampicine, fenutoïne) de bloedconcentraties van vinorelbine verlagen.

Er is geen gemeenschappelijke farmacokinetische interactie wanneer Navelbine met cisplatine wordt gecombineerd gedurende meerdere behandelingscycli.

Echter, de incidentie van granulocytopenie verbonden aan het gebruik van Navelbine in combinatie met cisplatine is hoger dan deze tijdens een gebruik van Navelbine als monotherapie.

Een verhoogde incidentie van graad 3/4 neutropenie werd gesuggereerd wanneer intraveneuze vinorelbine en lapatinib werden geassocieerd in een klinische fase I studie. In deze studie was de aanbevolen dosering van de intraveneuze vorm van vinorelbine in een 3-wekelijks schema op dag 1 en dag 8, 22,5 mg/m² in combinatie met dagelijks lapatinib 1000 mg. Dit soort combinatie moet met voorzichtigheid worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van vinorelbine bij zwangere vrouwen.

Dieronderzoek heeft embryotoxiciteit en teratogeniciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Op basis van de resultaten van dieronderzoek en de farmacologische werking van het geneesmiddel, bestaat er een potentieel risico op embryonale en foetale afwijkingen.

Navelbine dient daarom niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap, tenzij het individueel verwachte voordeel opweegt tegen de potentiële risico's. Als een zwangerschap optreedt tijdens de behandeling, dient de patiënte geïnformeerd te worden over de risico's voor het ongeboren kind en dient ze zorgvuldig opgevolgd te worden. De mogelijkheid van genetisch advies moet overwogen worden.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een doeltreffend anti-conceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en tot 3 maanden na het einde van de behandeling.

Borstvoeding

Het is niet gekend of Navelbine uitgescheiden wordt in de moedermelk. De excretie van Navelbine in de melk werd niet onderzocht bij dieren. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten en derhalve dient borstvoeding gestopt te worden alvorens de behandeling met Navelbine aan te vatten (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Het is aangeraden aan mannen die behandeld worden met Navelbine om geen kinderen te verwekken tijdens de behandeling en tot 3 maanden na het einde van de behandeling. Alvorens de behandeling aan te vangen dient advies ingewonnen te worden betreffende bewaring van sperma gezien de kans op onomkeerbare onvruchtbaarheid als gevolg van de behandeling met vinorelbine.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen werd niet bestudeerd maar op basis van het farmacodynamisch profiel beïnvloedt vinorelbine de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen niet. Voorzichtigheid is echter aangewezen bij patiënten die met vinorelbine behandeld worden gezien bepaalde bijwerkingen van het geneesmiddel.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die als vaker dan geïsoleerde gevallen gemeld werden, worden hieronder vermeld: ze worden geordend per orgaanklasse en per frequentie.

De frequenties worden gedefinieerd gebruik makend van de volgende criteria: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) volgens de MedDRA overeenkomst betreffende frequentie en classificatie per orgaansysteem.

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn beenmergdepressie met neutropenie, anemie, neurologische stoornissen, gastro-intestinale toxiciteit met nausea, braken, stomatitis en constipatie, tijdelijk verhogingen van hepatische parameters, alopecie en lokale flebitis.

Bijkomende bijwerkingen gemeld na het op de markt brengen werden toegevoegd volgens de MedDRA classificatie met de frequentie *Niet bekend*.

Gedetailleerde informatie over de bijwerkingen:

Reacties worden beschreven volgens de W.H.O. classificatie (graad 1=G1; graad 2=G2; graad 3=G3; graad 4=G4; graad 1-4=G 1-4); graad 1-2=G1-2; graad 3-4=G3-4).

Infecties en parasitaire aandoeningen

- Vaak: - Bacteriële, virale of schimmelinfecties die verschillende systemen aantasten (respiratoir, gastro-intestinaal, urinair, ...) met een lichte tot matige intensiteit en algemeen omkeerbaar na een aangepaste behandeling.
- Soms: - Ernstige sepsis met viscerale insufficiëntie
- Septicemie
- Zeer zelden: - Gecompliceerde septicemie soms met de dood tot gevolg
- Niet bekend: - Neutropenische sepsis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

- Zeer vaak: - Beenmergdepressie die vooral omkeerbare (5 tot 7 dagen) en niet-cumulatieve neutropenie veroorzaakt (G3: 24,3%; G4: 27,8%).
- Anemie (G3-4: 7,4%)
- Vaak: - Trombopenie (G3-4: 2,5 %) kan waargenomen worden, maar is zelden ernstig.
- Niet bekend: - Febriële neutropenie.
- Pancytopenie

De incidentie van granulocytopenie is hoger met de combinatie van Navelbine-cisplatine dan met cisplatine als monotherapie.

Immuunsysteemaandoeningen

- Niet bekend: - Systemische, allergische reacties zoals anafylactische shock, anafylaxie of anafylactoïde reacties

Endocriene aandoeningen

- Niet bekend: - Inadequate secreties van anti-diuretisch hormoon (SIADH)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

- Zelden: - Ernstige hyponatriëmie
- Niet bekend: - Anorexie

Zenuwstelselaandoeningen

- Zeer vaak: - Neurologische stoornissen (G3-4: 2,7%), inclusief het verlies van osteo-pezige reflexen
- Zwakte van de onderste ledematen werd gerapporteerd na een langdurige behandeling met chemotherapie
- Soms: - Ernstige paresie inclusief zintuiglijke en motorische symptomen komen niet frequent voor

Deze stoornissen zijn in het algemeen omkeerbaar.

Hartaandoeningen

- Zelden: - Ischemische hartaandoeningen (angina pectoris, myocard infarct soms fataal).
- Zeer zelden: - Tachycardie, hartkloppingen en hartritmestoornissen.

Bloedvataandoeningen

- Soms: - Hypotensie, hypertensie, aanvallen van roodheid in het gezicht en een afkoeling van de extremiteiten.
- Zelden: - Ernstige hypotensie, collaps

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

- Soms: - zoals bij andere vinca-alkaloïden kunnen dyspneu en bronchospasmen voorkomen met Navelbine.
- Zelden: - Interstitiële pneumopathieën, soms fataal, werden gerapporteerd.

Maagdarmstelselaandoeningen

- Zeer vaak: - Stomatitis (G1-4: 15 % met Navelbine in monotherapie)
- Misselijkheid en braken (G1-2: 30,4 % en G3-4: 2,2 %) kunnen worden verminderd door een anti-emetische behandeling
- Constipatie is het voornaamste symptoom (G3-4: 2,7 %) dat zelden leidt tot paralytische ileus met Navelbine in monotherapie en (G3-4: 4,1 %) met de combinatie van Navelbine en andere chemotherapeutische componenten
- Vaak: - Diarree in het algemeen licht tot matig
- Zelden: - Paralytische ileus, de behandeling kan hernomen worden na het herstel van de intestinale mobiliteit.
- Pancreatitis werd gerapporteerd.

Lever- en galaandoeningen

- Zeer vaak: - Tijdelijke verhogingen van hepatische parameters zonder verschijning van klinische symptomen (G 1-2) werden gerapporteerd (SGOT bij 27,6 % en SGPT bij 29,3%)

Huid- en onderhuidaandoeningen

- Zeer vaak: - Alopecie, in het algemeen licht, kan optreden (G3-4: 4,1 % met Navelbine in monotherapie)

- Zelden: - Algemene huidreacties werden gerapporteerd met Navelbine
Niet bekend: - Palmar-plantar erythrodysesthesia syndroom.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

- Vaak: - Gewrichtspijn inclusief pijn aan de kaak en spierpijn

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- Zeer vaak: - Reacties ter hoogte van de injectieplaats kunnen erythemen, brandwonden, verkleuring van de ader en lokale flebitis omvatten (G3-4: 3,7% met Navelbine in monotherapie)
- Vaak: - Asthenie, vermoeidheid, koorts, pijn op verschillende plaatsen inclusief pijn aan de borst en op de plaats van de tumor werden gerapporteerd door patiënten die Navelbine kregen.
- Zelden: - Lokale necroses werden waargenomen. Een goede plaatsing van de spuit of de catheter en een injectie in bolus gevolgd door een overvloedige spoeling van de ader, blijkt deze bijwerking te beperken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb - Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met Navelbine kan leiden tot beenmerghypoplasie die soms gepaard gaat met infectie, koorts en paralytische darmafsluiting.

Noodbehandeling

Algemene ondersteunende maatregelen samen met bloedtransfusie, groeifactoren en breed spectrum antibiotica behandeling dienen ingesteld te worden, naargelang het oordeel van de arts.

Antidotum

Er is geen gekend antidotum voor overdosering met Navelbine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

ATC Code: L01C A04 (Vinca-alkaloïden en analogen)

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Navelbine is een antineoplastisch cytostaticum dat tot de vinca-alkaloïden behoort maar, in tegenstelling met de andere vinca-alkaloïden, heeft de fractie catharantine van vinorelbine een structurele wijziging ondergaan. Op het moleculair niveau werkt het op het dynamisch evenwicht van de tubuline in het hart van het apparaat van de microtubuli van de cel.

Het remt de polymerisatie van tubuline en bindt bij voorkeur op de mitotische microtubuli, en op axonale microtubuli alleen bij hoge concentraties. Het vermogen om tubuline spiralen te vormen is kleiner dan dat van vincristine.

Navelbine blokkeert de mitose in fase G2 - M, en veroorzaakt celdood tijdens de interfase of de daarop volgende mitose.

Klinische studies ten behoeve van de indicatie als adjuvante behandeling in combinatie met cisplatine na volledige resectie van stadium II en IIIA niet-kleincellig longcarcinoom zijn uitgevoerd bij patiënten met een ECOG-WHO performance status van 0-1. Het effect van chemotherapie met Navelbine in combinatie met cisplatine is niet aangetoond bij patiënten met een minder goede performance status.

De veiligheid en werkzaamheid van Navelbine bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er is geen betekenisvolle klinische activiteit gebleken uit de klinische gegevens van twee enkelarmige Fase II-studies met intraveneus vinorelbine in doses van 30 tot 33,75 mg/m² op D1 en D8 om de 3 weken of éénmaal per week gedurende 6 weken om de 8 weken bij 33 en 46 pediatrische patiënten met terugkerende solide tumoren, met inbegrip van rhabdomyosarcomen, andere sarcomen van de zachte weefsels, Ewing-sarcomen, liposarcomen, synoviale sarcomen, fibrosarcomen, kanker van het centrale zenuwstelsel, osteosarcomen en neuroblastomen. Het toxiciteitsprofiel was vergelijkbaar met dat gerapporteerd bij volwassen patiënten (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters werden geëvalueerd in het bloed.

Distributie

Het distributievolume in evenwichtstoestand is groot: 21,2 l/kg (uitersten: 7,5 -39,7 l/kg), dit karakteriseert een grote weefsel distributie.

Het bindingsgehalte aan proteïnen is zwak (13,5 %). Vinorelbine is echter sterk gebonden aan de bloedcellen, in het bijzonder aan de plaatjes (78 %).

Er is een significante opname van vinorelbine in de longen, zoals aangetoond werd door chirurgische pulmonaire biopsie die concentraties tonen die 300 keer hoger zijn in de weefsels dan in het plasma. Vinorelbine werd niet gevonden ter hoogte van het centraal zenuwstelsel.

Biotransformatie

Alle metabolieten van vinorelbine worden gevormd door isoform CYP 3A4 van de cytochromen P450, met uitzondering van 4-O-deacetyl-vinorelbine dat waarschijnlijk wordt gevormd door carboxylesterases. 4-O-deacetyl-vinorelbine is de enige actieve metaboliet en de voornaamste die in het bloed werd waargenomen. Geen enkele glucuroverbinding, noch sulfoverbinding werd gevonden.

Eliminatie

De gemiddelde terminale halfwaardetijd van vinorelbine is ongeveer 40 uur. De bloedklaring is hoog, dicht bij het lever bloeddebiet, en bedraagt gemiddeld $0,72 \text{ l.u}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ (vork: $0,32 - 1,26 \text{ l.u}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$).

De renale eliminatie is zwak ($< 20 \%$ van de toegediende dosis) en het is hoofdzakelijk het onveranderde product dat wordt teruggevonden. De uitscheiding via de gal is de belangrijkste weg van eliminatie, zowel voor de metabolieten als voor onveranderde vinorelbine (voornaamste component die wordt teruggevonden).

Bijzondere patiëntengroepen

Nier- en leverinsufficiëntie

De effecten van renale insufficiëntie op de farmacokinetiek van vinorelbine werden niet bestudeerd.

Echter, omwille van de zwakke renale eliminatie van vinorelbine is een vermindering van de dosis niet aangewezen in geval van renale insufficiëntie.

Een eerste studie heeft de effecten van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van vinorelbine aan het licht gebracht. Deze studie werd uitgevoerd bij patiënten met metastasen in de lever als gevolg van borstkanker en stelde vast dat een wijziging van de klaring enkel werd waargenomen wanneer het gehalte van de leveroverwoekering hoger was dan 75% . Een fase 1 farmacokinetische dosisaanpassing studie werd uitgevoerd bij kankerpatiënten met een aangetaste leverfunctie: 6 patiënten met matige insufficiëntie (bilirubinemie $\leq 2 \times$ LSN en het gehalte transaminasen ≤ 5 keer LSN) behandeld met de maximale dosis van 25 mg/m^2 en 8 patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (bilirubinemie $> 2 \times$ LSN en/of het gehalte transaminasen > 5 keer LSN) behandeld met de dosis van 20 mg/m^2 . De totale klaring bij deze patiënten was gelijk aan deze van patiënten met een normale leverfunctie. Bijgevolg wordt de farmacokinetiek van vinorelbine niet gewijzigd bij patiënten die een matige of ernstige leverinsufficiëntie vertonen. Desalniettemin is het aangeraden als voorzorgsmaatregel in geval van ernstige leverinsufficiëntie een verlaagde dosis van 20 mg/m^2 toe te dienen en de hematologische parameters goed te controleren (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ouderen

Een studie waarbij vinorelbine werd toegediend bij patiënten op leeftijd (≥ 70 jaar), getroffen door NKCLK heeft aangetoond dat de leeftijd de farmacokinetiek van vinorelbine niet beïnvloedt. Gezien ouderen echter zwak zijn, is voorzichtigheid

aangewezen bij verhoging van de dosis Navelbine (zie rubriek 4.2 - Dosering en wijze van toediening).

Relaties tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek

Een sterke correlatie werd aangetoond tussen de blootstelling in het bloed en de depletie van de leukocyten of de polynucleaire neutrofielen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Vinorelbine veroorzaakt schade op het niveau van de chromosomen maar het blijkt niet mutageen te zijn volgens de test van Ames.

Het wordt verondersteld dat Navelbine mutagene effecten kan veroorzaken (inductie van een aneuploidie en een polyploidie) bij de mens.

In dierstudies over reproductie blijkt Navelbine embryofotoleetaal en teratogeen.

Geen enkel hemodynamisch effect werd waargenomen bij honden die behandeld werden met de maximaal verdragen dosis; enkel kleinere, niet significante repolarisatiestoornissen, werden waargenomen zoals bij andere geteste vinca-alkaloïden. Geen enkel effect op het cardiovasculair systeem werd waargenomen bij primaten die behandeld werden met herhaalde dosissen vinorelbine gedurende 39 weken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Navelbine mag niet verdund worden in alkalische oplossingen (risico op neerslag).

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van het product in de verpakking waarin het in de handel wordt gebracht: 3 jaar

Na verdunning van Navelbine in een natriumchloride oplossing 9 mg/ml (0,9 %) voor injectie of in een 5 % glucose-oplossing voor injectie, werd de fysico-chemische 'in-use'-stabiliteit aangetoond voor 1 dag bij 20°C +/- 5°C blootgesteld aan licht, 40 dagen bij 20°C +/- 5°C beschermd tegen licht of 40 dagen in de koelkast (2°C - 8°C) beschermd tegen licht, in een flacon van kleurloos glas of in een PVC of polyethyleen of vinylacetaat infuuszak.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zullen de tijd en de voorwaarden van

bewaring onder de verantwoordelijkheid vallen van de persoon die het product toedient en dit mag niet langer dan 24 uur tussen 2°C en 8°C zijn, behalve als de bereiding werd uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde steriele voorwaarden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C) ter bescherming tegen licht (zie rubriek 6.3). Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Navelbine wordt verdeeld in glazen injectieflacons (type I) van passend volume, afgesloten met een butyl of chlorobutyl stop. De stop is bedekt met een aluminium capsule voorzien van een zegel in polypropyleen.

Dozen van 1 en 10 injectieflacons van 1 ml.

Dozen van 1 en 10 injectieflacons van 4 ml.

Dozen van 1 en 10 injectieflacons van 5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De bereiding en de toediening van Navelbine moet uitgevoerd worden door ervaren personen. Aangepaste bescherming voor de ogen, wegwerphandschoenen, een beschermend masker en een wegwerpschort moeten worden gedragen. De eventuele spatten of lekken moeten worden afgeveegd.

Elk contact met de ogen moet vermeden worden. Als er contact is, spoel dan onmiddellijk overvloedig het oog met een natriumchloride oplossing 0,9 mg/ml (0,9 %) voor injectie.

Bij beëindiging dient elk blootgesteld oppervlak grondig gereinigd te worden en handen en gezicht dienen gewassen te worden.

Er is geen inhoud/verpakking onverenigbaarheid tussen Navelbine en flessen van neutraal glas, PVC zakken, vinylacetaat zakken, polyethyleen zakken of infusiesets met PVC leidingen.

Het wordt aangeraden om Navelbine via een infuus toe te dienen over 6-10 minuten na de verdunning in 20-50 ml natriumchloride oplossing 9 mg/ml (0,9 %) voor injectie ofwel een 5 % glucose-oplossing voor injectie. Na toediening moet de ader overvloedig gespoeld worden met minstens 250 ml isotone oplossing.

Navelbine mag uitsluitend via intraveneuse weg toegediend worden: het is extreem belangrijk om zich ervan te verzekeren dat de naald juist is ingebracht in de ader alvorens het infuus met Navelbine te beginnen. Als het geneesmiddel in het omliggend weefsel dringt tijdens de toediening kan het een aanzienlijke irritatie veroorzaken. In dat geval moet de toediening onderbroken worden, de ader gespoeld worden met een fysiologische zoutoplossing en de rest van de dosis moet in een andere ader toegediend worden.

In geval van extravasatie kunnen onmiddellijk IV glucocorticoïden toegediend worden om het risico op flebitis te beperken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
45, place Abel Gance
92100 BOULOGNE
FRANKRIJK

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 18020

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Juni 1999

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 2, 4.2 t/m 4.6, 4.8, 5.2, 6.2 en 6.4 t/m 6.6:
5 december 2013