

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NAVELBINE 20 mg capsules, zacht

NAVELBINE 30 mg capsules, zacht

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 20 mg vinorelbine als ditartraat.

Elke zachte capsule bevat 30 mg vinorelbine als ditartraat.

Hulpstoffen met bekend effect: sorbitol en ethanol.

Elke Navelbine 20 mg zachte capsule bevat 5,00 mg ethanol en maximaal 5,36 mg sorbitol.

Elke Navelbine 30 mg zachte capsule bevat 7,50 mg ethanol en maximaal 8,11 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht

Maat 3 capsule, zacht van 20 mg: lichtbruine zachte capsule met merkteken N20

Maat 4 capsule, zacht van 30 mg: roze zachte capsule met merkteken N30

## 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.

(zie rubriek 5.1)

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### **Bij volwassen patiënten:**

- **In monotherapie**

Volgend toedieningschema wordt aangeraden :

#### **Eerste drie toedieningen**

Dosis van 60 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak, wekelijks toe te dienen in één enkele inname.

#### **Volgende toedieningen**

Na de derde toediening wordt het aangeraden de dosis Navelbine capsule, zacht te verhogen naar 80 mg/m<sup>2</sup> per week in één enkele inname, met uitzondering van patiënten waarvan het aantal neutrofielen éénmalig gezakt is tot onder 500/mm<sup>3</sup> of meer dan eens tot tussen 500 en 1.000/mm<sup>3</sup> gedurende de eerste drie toedieningen met een dosis van 60 mg/m<sup>2</sup>.

AANTAL NEUTROFIELEN GEDURENDE DE EERSTE 3 TOEDIENINGEN AAN 60 MG/M <sup>2</sup> /WEEK	NEUTROFIELEN > 1.000	NEUTROFIELEN ≥ 500 EN < 1.000 (ÉÉNMALIG)	NEUTROFIELEN ≥ 500 EN < 1.000 (MEER DAN EENS)	NEUTROFIELEN < 500
AANBEVOLEN DOSIS VANAF DE VIERDE TOEDIENING	80	80	60	60

### Dosisaanpassing

Voor elke geplande toediening met een dosis van 80 mg/m<sup>2</sup> is het aangewezen om, indien het aantal neutrofielen lager ligt dan 500/mm<sup>3</sup> of meer dan eens tussen 500 en 1.000/mm<sup>3</sup> ligt, de toediening uit te stellen totdat deze parameter genormaliseerd is en de dosis van 80 naar 60 mg/m<sup>2</sup> per week te verlagen gedurende de 3 eerstvolgende toedieningen.

AANTAL NEUTROFIELEN NA DE VIERDE TOEDIENING AAN 80 MG/M <sup>2</sup> /WEEK	NEUTROFIELEN > 1.000	NEUTROFIELEN ≥ 500 EN < 1.000 (EENMALIG)	NEUTROFIELEN ≥ 500 EN < 1.000 (MEER DAN EENS)	NEUTROFIELEN < 500
AANBEVOLEN DOSIS BIJ DE VOLGENDE TOEDIENING	80		60	

Het is mogelijk om de dosis opnieuw te verhogen van 60 naar 80 mg/m<sup>2</sup> per week indien het aantal neutrofielen niet lager ligt dan 500/mm<sup>3</sup> of meer dan eens gelegen is tussen 500 en 1.000/mm<sup>3</sup> gedurende drie toedieningen met een dosis van 60 mg/m<sup>2</sup>, in overeenstemming met de hierboven beschreven toedieningswijze voor de eerste 3 toedieningen.

### Maagdarmstelselaandoeningen – Nausea en braken

Nausea en braken komen zeer vaak voor met Navelbine capsules, zacht en een primaire anti-emetische profylaxe is noodzakelijk (zie rubriek 4.4). Ondanks een geschikte anti-emetische behandeling, in geval van nausea of braken ≥ graad 2, dient de toediening van Navelbine capsules, zacht met één week uitgesteld te worden, tot herstel tot graad 0-1, zonder dosisreductie.

### Maagdarmstelselaandoeningen – Diarree

Het gebruik van orale vinorelbine kan het risico op diarree verhogen. Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met laxerende eigenschappen moet vermeden worden, gezien de mogelijkheid van verergering van de diarree. Echter, vinca alkaloiden kunnen invloed hebben op neuroconstipatie. Daarom moet het eventuele gebruik van anti-diarree profylaxe zorgvuldig afgewogen worden. Indien geïndiceerd dient behandeling met anti-diarreemiddelen (bv. Loperamide) te worden gestart. Patiënten moet worden aangeraden om contact op te nemen met hun arts indien zij het gebruik van een laxeremiddel overwegen.

In geval van diarree ≥ graad 2, dient de toediening van Navelbine capsules, zacht met één week uitgesteld te worden, tot herstel (tot graad 0-1).

- **Voor combinatieschema's zal de dosis en het schema aangepast worden aan het behandelingsprotocol**

Tijdens klinische studies is aangetoond dat de orale dosis van 80 mg/m<sup>2</sup> overeenstemt met een intraveneuze toediening van 30 mg/m<sup>2</sup> en dat 60 mg/m<sup>2</sup> overeenstemt met 25 mg/m<sup>2</sup>.

Dit lag aan de basis van combinatieschema's waarbij de orale vorm en de intraveneuze vorm afwisselend worden toegediend, wat het comfort van de patiënt verbetert.

Zelfs bij patiënten met een  $LO \geq 2 \text{ m}^2$  mag de totale dosis nooit de 120 mg per week aan 60 mg/m<sup>2</sup> en 160 mg per week aan 80 mg/m<sup>2</sup> overschrijden.

### **Toediening**

Navelbine dient uitsluitend oraal toegediend te worden. Navelbine capsules dienen ingenomen te worden met water, zonder op de capsule te bijten of te zuigen. Het wordt aangeraden de capsule bij een maaltijd in te nemen.

### **Toediening bij ouderen**

De klinische ervaring liet niet toe om significante verschillen te identificeren bij bejaarde personen met betrekking tot de respons, hoewel een grotere gevoeligheid bij sommige van deze patiënten niet kan uitgesloten worden. De leeftijd heeft geen invloed op de farmacokinetiek van vinorelbine (zie rubriek 5.2).

### **Toediening bij pediatrische patiënten**

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn niet vastgesteld; bijgevolg wordt de toediening van Navelbine niet aanbevolen (zie rubriek 5.1)

### **Toediening bij patiënten met leverinsufficiëntie**

Navelbine kan toegediend worden met de standaard dosis van 60 mg/m<sup>2</sup>/week bij patiënten met lichte leverstoornis (bilirubine < 1,5 x LSN, en ALT en/of AST tussen 1,5 en 2,5 x LSN). Bij patiënten met matige leverstoornis (bilirubine tussen 1,5 en 3 x LSN, ongeacht de ALT en AST), dient Navelbine toegediend te worden aan 50 mg/m<sup>2</sup>/week. De toediening van Navelbine aan patiënten met ernstige leverstoornis wordt niet aangeraden omdat er onvoldoende gegevens in deze populatie zijn om de farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid vast te stellen (zie rubrieken 4.4, 5.2).

### **Toediening bij patiënten met nierinsufficiëntie**

Aangezien de uitscheiding via de nieren gering is, is er geen farmacokinetische verantwoording om de dosis van Navelbine te verlagen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4, 5.2).

Specifieke instructies dienen nageleefd te worden bij de toediening van Navelbine (zie rubriek 6.6)

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor andere vinca-alkaloïden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Aandoening die de absorptie sterk beïnvloedt
- Antecedent van uitgebreid chirurgisch wegsnijden van de maag of de dunne darm
- Aantal neutrofielen < 1500/mm<sup>3</sup> of ernstige infectie, momenteel of recent (minder dan 2 weken geleden)
- Aantal bloedplaatjes < 100000/mm<sup>3</sup>
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Patiënten die zuurstoftherapie op lange termijn nodig hebben
- In combinatie met vaccin tegen gele koorts (zie rubriek 4.5)

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### **Bijzondere waarschuwingen**

- Navelbine mag alleen worden voorgeschreven door een gekwalificeerde arts met ervaring in het gebruik van chemotherapie, met de nodige faciliteiten voor het opvolgen van cytotoxische geneesmiddelen.

- Indien de patiënt per ongeluk op de capsule bijt of zuigt, heeft de vloeibare inhoud irriterende eigenschappen. Overgaan tot mondspoeling met water of, bij voorkeur, met fysiologisch serum. Indien de capsule gescheurd of beschadigd is, kan de vloeibare inhoud, die irriterende eigenschappen heeft, nadelige effecten hebben in geval van contact met de huid, de slijmvliezen of de ogen. Beschadigde capsules mogen niet ingeslikt worden en dienen teruggebracht te worden naar de apotheker of de arts teneinde op de gepaste manier vernietigd te worden. In geval van contact, zorgvuldig spoelen met water of, bij voorkeur, met fysiologische serum.

Ingeval van braken binnen enkele uren na de inname van het geneesmiddel, de toediening van deze dosis nooit herhalen. Ondersteunende behandeling zoals 5HT<sub>3</sub> antagonisten (bv. ondansetron, granisetron) kan het optreden hiervan beperken (zie rubriek 4.5).

Navelbine capsules, zacht wordt geassocieerd met een hogere incidentie van nausea/braken dan de IV formulering. Een primaire profylaxe met anti-emetica wordt aanbevolen. Dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

Navelbine capsules, zacht wordt zeer vaak geassocieerd met diarree (door orale toediening), of constipatie (gekend effect van vinca alkaloiden). Laxativa en anti-diarreebehandelingen dienen met zorg voorgeschreven te worden.

Gezien de aanwezigheid van sorbitol, dienen patiënten met zeldzame erfelijke problemen met fructose intolerantie de capsules niet in te nemen.

Dit geneesmiddel bevat kleine hoeveelheden ethanol (alcohol), minder dan 100 mg per dosis.

Nauwe hematologische opvolging is nodig tijdens de behandeling (bepaling van hemoglobinegehalte en aantal leucocyten, neutrofielen en plaatjes op de dag van elke nieuwe toediening).

De toegediende dosis moet bepaald worden in functie van de hematologische status.

- Wanneer het neutrofielgehalte lager is dan 1.500/mm<sup>3</sup> en/of het gehalte aan bloedplaatjes onder 100.000/mm<sup>3</sup> ligt, dient de behandeling uitgesteld te worden tot deze parameters genormaliseerd zijn.
- Betreffende de verhoging van de dosis van 60 naar 80 mg/m<sup>2</sup> per week na de derde toediening, zie rubriek 4.2.
- Betreffende de toedieningen met een dosis van 80 mg/m<sup>2</sup>, indien het aantal neutrofielen lager is dan 500/mm<sup>3</sup> of indien meer dan eens gelegen tussen 500 en 1.000/mm<sup>3</sup>, dient de toediening niet alleen uitgesteld te worden maar dient de dosis eveneens verlaagd te worden naar 60 mg/m<sup>2</sup> per week. Het is mogelijk de dosis opnieuw te verhogen van 60 naar 80 mg/m<sup>2</sup> per week, zie rubriek 4.2.

Gedurende klinische onderzoeken tijdens dewelke de behandelingen werden gestart met een dosis van 80 mg/m<sup>2</sup>, ontwikkelden enkele patiënten complicaties van het type excessieve neutropenie, waaronder diegenen met een zwakke performance status. Het wordt daarom aangeraden de behandeling te starten met de dosis van 60 mg/m<sup>2</sup>, en deze op te voeren naar 80 mg/m<sup>2</sup> indien de dosis goed verdragen wordt, zoals beschreven in rubriek 4.2.

Ingeval van tekenen of symptomen van een infectie, dient men zonder verwijl over te gaan tot onderzoeken.

#### Voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden wanneer voorgeschreven aan patiënten

- met een voorgeschiedenis van ischemische hartaandoening (zie rubriek 4.8)
- met zwakke performance status (<70%)
- met niet stabiele diabetes
- die corticosteroïden gebruiken anders dan voor chronische aandoeningen die behandeld worden met lage doseringen

Navelbine mag niet tegelijk toegediend worden met een radiotherapie waarvan het veld de lever omvat.

Dit middel is specifiek gecontra-indiceerd met vaccin tegen gele koorts en gelijktijdig gebruik met andere levende verzwakte vaccins wordt niet aanbevolen. Voorzichtigheid is aanbevolen als Navelbine wordt gebruikt samen met krachtige remmers of inductoren van cytochroom CYP3A4 (zie rubriek 4.5), en gelijktijdig gebruik met fenytoïne (zoals met alle cytotoxische middelen) en met itraconazol (zoals met alle vinca-alkaloïden) is niet aanbevolen.

Orale Navelbine is onderzocht bij patiënten met leverstoornis met de volgende doseringen:

- 60 mg/m<sup>2</sup> bij patiënten met lichte leverstoornis (bilirubine < 1,5 x LSN, en ALT en/of AST van 1,5 tot 2,5 x LSN);
- 50 mg/m<sup>2</sup> bij patiënten met matige leverstoornis (bilirubine tussen 1,5 en 3 x LSN, ongeacht de ALT en AST spiegel).

De veiligheid en farmacokinetiek van vinorelbine werden niet gewijzigd bij deze patiënten aan de geteste doseringen. Orale Navelbine is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverstoornis en daarom wordt het gebruik bij deze patiënten niet aangeraden (zie rubrieken 4.2, 5.2).

Gezien de lage graad van renale excretie is er geen farmacokinetische rationale voor de vermindering van de dosis van Navelbine bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (zie rubrieken 4.2, 5.2).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### **Interacties die voorkomen bij alle cytotoxische geneesmiddelen:**

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 anticoagulans 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:

Vaccin tegen gele koorts: risico op algemene dodelijke vaccinatieziekte.

- Af te raden combinaties:

Levende verzwakte vaccins (voor het vaccin tegen gele koorts, zie tegenaangewezen combinaties): Risico op algemene vaccinatieziekte, mogelijk fataal. Dit risico is groter bij personen die reeds een lagere weerstand hebben door de onderliggende ziekte. Het is aanbevolen om een inactief vaccin te gebruiken wanneer het bestaat (poliomyelitis).

Fenytoïne: Risico op exacerbatie 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 immunodepressie met risico op lymfoproliferatie.

##### **Interacties specifiek voor vinca-alkaloïden:**

- Af te raden combinatie:

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

- Combinatie waar rekening mee moet gehouden worden:

Mitomycine C: De risico's op bronchospasmen en dyspnoe zijn toegenomen. In zeldzame gevallen werd interstitiële pneumopathie waargenomen.

- Aangezien de vinca-alkaloïden gekende substraten zijn van P-glycoproteïne en aangezien specifieke onderzoeken ontbreken, is voorzichtigheid geboden bij de associatie van Navelbine met sterke modulators van deze membraantransporteur.

### **Interacties specifiek voor vinorelbine:**

De combinatie van Navelbine met andere geneesmiddelen die bekendstaan om hun medullaire toxiciteit, kan de myelosuppressieve bijwerkingen verergeren.

Er is geen wederzijdse farmacokinetische interactie bij de combinatie van Navelbine met cisplatine tijdens 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.

Er is geen klinisch significante farmacokinetische interactie waargenomen bij de combinatie van Navelbine met diverse andere chemotherapeutische middelen (paclitaxel, docetaxel, capecitabine en oraal cyclofosfamide).

Aangezien CYP3A4 een voorname rol speelt in het metabolisme van vinorelbine, kan de combinatie met krachtige remmers van dit iso-enzym (bijv. ketoconazol, itraconazol) de bloedconcentratie van vinorelbine verhogen en kan de combinatie met krachtige inductoren van dit iso-enzym (bijv. rifampicine, fenytoïne) de bloedconcentratie van vinorelbine verlagen.

Anti-emetica zoals 5HT<sub>3</sub> antagonisten (bijv. ondansetron, granisetron) wijzigen de farmacokinetiek van Navelbine capsules, zacht niet (zie rubriek 4.4).

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/m<sup>2</sup> in combinatie met dagelijks lapatinib 1000 mg. Dit soort combinatie moet met voorzichtigheid worden toegediend.

Voedsel wijzigt de farmacokinetiek van vinorelbine niet.

## **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/anticonceptie

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een doeltreffend anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en tot 3 maanden na de behandeling.

### Borstvoeding

Het is onbekend of vinorelbine wordt uitgescheiden in de moedermelk. De excretie van vinorelbine in de moedermelk is niet onderzocht in dieronderzoek.

Een risico voor de zuigeling kan niet uitgesloten worden. Daarom moet de borstvoeding stopgezet worden voordat de behandeling met Navelbine wordt gestart (zie rubriek 4.3).

### Vruchtbaarheid

Mannen die behandeld worden met Navelbine, krijgen de raad om geen kind te verwekken tijdens de behandeling en tot minstens 3 maanden na het einde van de behandeling.

Voor de behandeling is het aanbevolen om advies in te winnen betreffende de bewaring van het sperma omwille van het risico op irreversibele onvruchtbaarheid als gevolg van de behandeling met vinorelbine.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen; maar op basis van zijn farmacodynamisch profiel, heeft vinorelbine geen invloed op deze activiteiten. Voorzichtigheid is echter vereist bij patiënten die behandeld worden met vinorelbine gezien de bijwerkingen die geassocieerd zijn met dit geneesmiddel.

### **4.8 Bijwerkingen**

De algemeen gemelde frequentie van bijwerkingen werd bepaald op basis van klinische onderzoeken tijdens dewelke 316 patiënten (132 patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom en 184 patiënten met borstkanker) het aangeraden protocol van Navelbine ontvingen (3 eerste toedieningen van 60 mg/m<sup>2</sup>/week, gevolgd door toedieningen van 80 mg/m<sup>2</sup>/week).

Gemelde bijwerkingen worden hieronder vermeld, per orgaansysteem en per frequentie.

De bijkomende bijwerkingen die verzameld werden na de commercialisering en uit klinisch onderzoek, werden toegevoegd volgens de MedDRA classificatie als '*Frequentie niet bekend*'.

De bijwerkingen worden omschreven volgens de NCI common toxicity criteria.

Zeer vaak	≥1/10
Vaak	≥1/100, <1/10
Soms	≥1/1.000, <1/100
Zelden	≥1/10.000, <1/1.000
Zeer zelden	<1/10.000
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

### **Bijwerkingen gemeld met Navelbine capsules, zacht:**

#### **Ervaring voor de commercialisering:**

De bijwerkingen die het meest frequent gerapporteerd werden, zijn: beenmergdepressie met neutropenie, anemie en trombocytopenie, gastro-intestinale toxiciteit met misselijkheid, braken, diarree, stomatitis en constipatie. Vermoeidheid en koorts werden ook zeer vaak gemeld.

#### **Ervaring na de commercialisering:**

Navelbine capsules, zacht wordt gebruikt in monotherapie of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen zoals cisplatin of capecitabine.

De meest frequent betrokken orgaansystemen tijdens de ervaring na de commercialisering zijn: 'Bloed- en lymfestelselaandoeningen', 'Maagdarmsstelselaandoeningen' en 'Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen'. Deze informatie is coherent met de ervaring voor de commercialisering.

### **Infecties en parasitaire aandoeningen**

**Zeer vaak:** Bacteriële, virale of schimmelinfecties zonder neutropenie met verschillende lokalisaties G1-4: 12,7%; G3-4: 4,4%,

**Vaak:** Bacteriële, virale of schimmelinfecties voortkomend uit beenmergdepressie en/of immuunsysteem onderdrukking (neutropenische infecties) zijn gewoonlijk omkeerbaar met een aangepaste behandeling.

**Niet bekend:** Neutropenische infectie G3-4: 3,5%  
Septische neutropenie  
Gecomplieerde septicemie en soms fataal  
Ernstige sepsis met soms een falen van andere organen  
Septicemie

### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

**Zeer vaak:** Beenmergonderdrukking voornamelijk leidend tot neutropenie G1-4: 71,5 %; G3: 21,8 %; G 4: 25,9 %, is reversiebel en is de dosisbeperkende toxiciteit  
Leucopenie G1-4: 70,6 %; G3: 24,7 %; G4: 6 %  
Anemie G1-4: 67,4 %; G3-4: 3,8 %  
Trombocytopenie G1-2: 10,8 %

**Vaak:** G4 Neutropenie geassocieerd met koorts boven de 38 °C inclusief febrile neutropenie: 2,8 %

**Niet bekend:** Thrombocytopenie G3-4  
Pancytopenie

### **Endocriene aandoeningen**

**Niet bekend:** Inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

**Zeer vaak:** Anorexie G 1-2: 34,5%; G 3-4: 4,1%

**Niet bekend:** Ernstige hyponatriëmie

### **Psychische stoornissen**

**Vaak:** Slapeloosheid G1-2: 2,8%

### **Zenuwstelselaandoeningen**

**Zeer vaak:** Neurosensorische stoornissen G1-2: 11,1 % waren in het algemeen beperkt tot het verlies van osteo-pezige reflexen en zelden ernstig

**Vaak:** Neuromotorische stoornissen G1-4 : 9,2% ;G3-4 : 1,3%.  
Hoofdpijn: G1-4: 4,1%, G3-4: 0,6%  
Duizeligheid: G1-4: 6%; G3-4: 0,6%  
Smaakstoornissen: G1-2: 3,8%

**Soms:** Ataxie graad 3: 0,3%

### **Oogaandoeningen**

**Vaak:** Visuele beperkingen G1-2: 1,3%

### **Hartaandoeningen**

**Soms:** Hartfalen en cardiale dysritmie

**Niet bekend:** Myocardinfarct bij patiënten met cardiale medische voorgeschiedenis van cardiale risicofactoren

### **Bloedvataandoeningen**

**Vaak** Arteriële hypertensie G1-4: 2,5%; G3-4: 0,3%  
Arteriële hypotensie G1-4: 2,2%; G3-4: 0,6%

### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

**Vaak:** Dyspneu G1-4: 2,8%; G3-4: 0,3%  
Hoesten: G1-2: 2,8%

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

**Zeer vaak:** Misselijkheid G1-4: 74,7% ; G3-4: 7,3%  
Braken G1-4: 54,7%; G 3-4: 6,3%; ondersteunende behandeling (zoals orale setronen) kan het optreden van misselijkheid en braken verminderen.



## Samenvatting van de productkenmerken

	Diarree G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7%
	Stomatitis G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9%
	Buikpijn G1-4: 14,2%
	Constipatie G1-4: 19%; G3-4: 0,9%. Het voorschrijven van laxativa kan gepast zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van constipatie en/of die gelijktijdig met morfine of morfine-mimetica behandeld worden
	Maagstoornissen: G1-4: 11,7%
<b>Vaak:</b>	Oesophagitis G1-3: 3,8% ; G3: 0,3%
	Dysphagie: G1-2: 2,3%
<b>Soms:</b>	Paralytische ileus G3-4: 0,9% [uitzonderlijk fataal], de behandeling kan hernomen worden na het herstel van de intestinale mobiliteit
<b>Niet bekend:</b>	Maagdarmbloeding

### Lever- en galaandoeningen

<b>Vaak:</b>	Leverstoornissen: G1-2: 1,3%
<b>Niet bekend:</b>	Voorbijgaande verhoging van leverfunctietesten

### Huid- en onderhuidaandoeningen

<b>Zeer vaak:</b>	Alopecia, in het algemeen licht, kan optreden G1-2: 29,4%
<b>Vaak:</b>	Huidreacties G1-2: 5,7%

### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

<b>Vaak:</b>	Gewrichtspijn inclusief kaakpijn, Spierpijn G 1-4: 7 %, G3-4: 0,3%
--------------	---

### Nier- en urinewegaandoeningen

<b>Vaak:</b>	Dysurie G1-2: 1,6%
	Andere genito-urinaire symptomen G1-2: 1,9%

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

<b>Zeer vaak:</b>	Vermoeidheid/malaise G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5 % ; Koorts G 1-4: 13,0%, G3-4: 12,1%
<b>Vaak:</b>	Pijn inclusief pijn op de plaats van de tumor G 1-4: 3,8%, G3-4: 0,6% Rillingen: G1-2: 3,8%

### Onderzoeken

<b>Zeer vaak:</b>	Gewichtsverlies G1-4: 25%, G3-4: 0.3%
<b>Vaak:</b>	Gewichtstoename G1-2: 1,3%

Voor de intraveneuze formulering van Navelbine werden de volgende bijkomende bijwerkingen gemeld: systemische allergische reacties, ernstige paresthesieën, zwakte van de onderste ledematen, hartritme stoornissen, blozen, perifere kou, collaps, angina pectoris, bronchospasme, interstitiële pneumopathie, pancreatitis, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom.

### 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](http://www.lareb.nl)

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Overdosering met Navelbine capsules, zacht kan beenmerghypoplasie veroorzaken, soms geassocieerd met infectie, koorts, paralytische ileus en leveraandoeningen.

### Noodprocedure

Algemene ondersteunende maatregelen, in combinatie met een bloedtransfusie, toediening van groeifactoren of breed spectrum antibiotica moeten ingesteld worden op vrij oordeel van de arts. Een zorgvuldige monitoring van de leverfunctie wordt aangeraden.

### Antidotum

Er bestaat geen antidotum in geval van overdosering met Navelbine.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Vinca-alkaloïden en analogen, ATC-code: L01CA04

Werkingsmechanisme:

Navelbine is een antineoplastische cytostatische stof die tot de vinca-alkaloïden behoort maar, in tegenstelling tot al de andere vinca-alkaloïden, heeft het catharantine gedeelte van vinorelbine een structurele wijziging ondergaan.

Op moleculair niveau, werkt het in op het dynamische evenwicht van tubuline in het hart van het microtubulair systeem van de cel.

Het remt de polymerisatie van tubuline en bindt zich bij voorkeur op de mitotische microtubuli, enkel op axonale microtubuli inwerkend 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 werkzaamheid en veiligheid:

In een eerste stap, was het primaire objectief van het klinisch programma om equivalentie aan te tonen tussen Navelbine zachte capsules en vinorelbine IV op basis van farmacokinetische studies.

Twee pivotale bio-equivalentiestudies tussen IV en orale vinorelbine zijn vervolgens afgewerkt. Ze lieten toe aan te tonen dat de orale dosis van 80 mg/m<sup>2</sup> overeenstemt met 30 mg/m<sup>2</sup> van de IV vorm en 60 mg/m<sup>2</sup> overeenstemt met 25 mg/m<sup>2</sup>.

Vervolgens werd de bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van Navelbine zachte capsules verder onderzocht in klinisch onderzoek in de beoogde therapeutische indicaties.

### **Niet-kleincellig longcarcinoom**

De werkzaamheid van Navelbine zachte capsules werd onderzocht in een reeks fase II studies, en één fase III studie. Patiënten dienden een Karnofsky Performance Status (KPS)  $\geq$  80% te hebben, zonder invaliderende co-morbiditeiten of bijkomende onbeheerste medische aandoeningen (bv. niet stabiele diabetes, onbeheerste hypertensie of aritmie, patiënten die corticosteroïden gebruiken anders dan voor chronische aandoeningen die behandeld worden met lage doseringen, ...).

### **In monotherapie**

Studie PM259 97 CA 205 J1 was een gerandomiseerde (2:1) fase II studie die in parallel de werkzaamheid en veiligheid van de aanbevolen dosering van Navelbine zachte capsules en IV vinorelbine aan 30 mg/m<sup>2</sup>/week onderzocht in de eerstelijnsbehandeling van niet-kleincellig longcarcinoom bij 115 patiënten. De orale arm toonde een respons van 11,7% [95% BI: 5 - 19] in de ITT-populatie en een respons van 10,5% [95% BI: 1 - 20] werd waargenomen in de ITT-populatie van

de IV arm. De mediane duur van PFS was 3,3 maanden in de orale arm en 2,1 maanden in de IV arm, terwijl de mediane duur van totale overleving respectievelijk 9,4 en 7,9 maanden bedroeg.

Neutropenie werd gemeld in 63,2% van de patiënten in de orale arm versus 89,2% in de IV arm, en de incidentie van febriele neutropenie was vergelijkbaar in beide armen (2,6%). De incidentie van gastro-intestinale toxiciteiten was hoger met de orale formulering: nausea graad 3-4 (orale arm 10,5% vs. IV arm 0%), braken (orale arm 7,9% vs. IV arm 2,7%) en anorexia (orale arm 9,2% vs. IV arm 8,1%). Het gebruik van anti-emetica als profylaxe was alleen aangewezen in geval van nausea/braken bij een eerdere behandeling met Navelbine capsules.

De incidentie van graad 3-4 gastro-intestinale toxiciteit was gelijkaardig voor beide toedieningsvormen (oraal en IV). Bij patiënten in beide armen werd vergelijkbare incidentie van neurologische toxiciteit waargenomen (orale arm 10,5% vs IV arm 13,5%); met uitzondering van neuroconstipatie wat frequenter werd gerapporteerd in de IV arm (orale arm 10,5% vs. IV arm 24,3%).

## **In combinatie**

Een fase III studie (PM259 CA 301 J1) vergeleek de werkzaamheid van een eerstelijnsbehandeling met op dag 1 vinorelbine IV en op dag 8 Navelbine zachte capsules (NP) versus Docetaxel (DP) in een cisplatine-gebaseerde combinatie bij gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom. Onder de 381 gerandomiseerde en behandelde patiënten (ITT-populatie), was de TTF (primaire werkzaamheidsparameter) 3,22 maanden in de NP arm (95% BI [2,96-4,24]) en 4,11 maanden (95% BI [3,45-4,50]) in de DP arm ( $p = 0,20$ ). De mediane overleving was 9,9 maanden (95% BI [8,41-11,6]) in NP en 9,8 maanden (95% BI [8,80-11,5]) in DP met een 1-jaarsoverleving van 39,8% (SD  $\pm$  3,87) in NP en 40,9% (SD  $\pm$  3,7) in DP, respectievelijk. In deze vergelijking was de hematologische toxiciteit de voornaamste dosis-limiterende factor in beide armen. Graad 3-4 neutropenie werd waargenomen bij 43,9% van de patiënten in de orale arm en 86,2% van de patiënten in de IV arm. Febriele neutropenie werd waargenomen bij 6,1% en 9,2% van de patiënten in de orale arm en IV arm respectievelijk. Betreffende de niet-hematologische toxiciteit werden gastro-intestinale, algemene, stofwisseling- en huidandoeningen gemeld met een frequentie  $> 5\%$  per cyclus in beide armen, met zeer weinig graad 4. De meest frequent gemelde gastro-intestinale aandoeningen waren constipatie, nausea, braken. Graad 3-4 braken kwam voor in 16,7% in de orale arm en in 15,3% in de IV arm; Graad 3-4 nausea kwam voor in 12,1% in de orale arm en 9,2% in de IV arm. Diarree werd algemeen gemeld in 21 (9,7%) en 9 (4,1%) cycli in de orale arm en IV arm respectievelijk. Er zijn geen gevallen van graad 3-4 diarree gemeld.

Een gerandomiseerde fase II studie (PM259 CA 225 J1) werd ontwikkeld om in combinatie met cisplatine de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van de vervanging van de D1 en D8 toediening van IV vinorelbine (IV arm) door inname van Navelbine capsules, zacht (orale arm). Onder de 131 gerandomiseerde en behandelde patiënten (ITT-populatie), werd partiële respons bereikt in 25,8% (95% BI [15,8-38,0]) van de patiënten in de orale arm en in 23,1% (95% BI [13,5-35,2]) in de IV arm. Beheersing van de ziekte werd bereikt in een groot deel van de patiënten in beide armen: 72,7% in de orale arm en 72,3% in de IV arm.

Bovendien onderzochten 3 open (PM259 CA 202 J1, PM259 CA 206 J1, en PM259 CA 201 J1) fase II studies de werkzaamheid en veiligheid van Navelbine zachte capsules in combinatie met cisplatine of carboplatine bij een totaal van 164 patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom. De respons in de protocols met cisplatine ging van 25 tot 30%, met een mediane OS van 8,9 tot 10 maanden. De combinatie met carboplatine (PM259 CA 201 J1) gaf een respons van 15% en een mediane OS van 9,3 maanden.

## **Adjuvante behandeling**

In de literatuur evalueerden twee prospectieve, multicenter, onderzoeker-geïnitieerde studies de haalbaarheid, toxiciteit en overleving van adjuvante chemotherapie.

De eerste studie onderzocht hetzij cisplatine (80 mg/m<sup>2</sup>), hetzij carboplatine (AUC 5) in combinatie met vinorelbine, intraveneus (25 mg/m<sup>2</sup>) gegeven op dag 1 en oraal (60 mg/m<sup>2</sup>) op dag 8 bij 154 patiënten (77 patiënten cisplatine, 77 patiënten carboplatine). Na een mediane follow-up van 31

maanden, was de mediane 3-jaarsoverleving 69,8%. Een tweede ervaring werd gerapporteerd bij 104 patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom na volledige resectie behandeld met carboplatine (AUC 5) en Navelbine zachte capsules gegeven op dag 1 en 8 (80 mg/m<sup>2</sup> na een eerste dosis met 60 mg/m<sup>2</sup>). Na een mediane follow-up van 11,7 maanden waren 91/104 patiënten (87,5%) nog steeds in leven.

### **Gevorderde borstkanker**

De werkzaamheid van Navelbine zachte capsules werd onderzocht in open en gerandomiseerde fase II studies, hetzij in monotherapie, hetzij in combinatie. Patiënten dienden een Karnofsky Performance Status (KPS)  $\geq$  70% te hebben of een WHO performance Status  $\leq$  2 (voor studies PM259 96 CA 201 en PM259 97 CA 206), zonder invaliderende co-morbiditeiten of bijkomende onbeheerste medische aandoeningen (bv. niet stabiele diabetes, onbeheerste hypertensie of aritmie).

### **In monotherapie**

Twee niet-vergelijkende, multicenter, fase II studies (PM259 96 CA 201 en PM259 97 CA 206) van Navelbine zachte capsules wekelijks gegeven met de aanbevolen dosis in monotherapie, werden gevoerd in de eerstelijnsbehandeling van gevorderde borstkanker. Een totaal van 184 patiënten werden opgenomen.

Een respons van 30% werd gemeld in studie 97 CA 206 en 21% in studie 96 CA 201. De lagere respons waargenomen in de laatste studie zou verklaard kunnen worden door de zeer slechte prognose bij de patiënten die geen voorafgaande adjuvante chemotherapie kregen. In deze deelgroep van patiënten was de respons slechts 14%. Mediane duur van PFS en OS waren consistent in de 2 studies: 4,6 en 4,2 maanden; en 19,3 en 23,9 maanden respectievelijk.

### **In combinatie**

Een gerandomiseerde fase II studie (PM259 CA 222 B0) van de combinatie van Navelbine zachte capsules met capecitabine versus een sequentieel regime van Navelbine zachte capsules en capecitabine versus de combinatie van docetaxel en capecitabine werd uitgevoerd bij 139 patiënten met gemetastaseerde borstkanker die voorafgaandelijk behandeld waren met anthracyclines.

De twee combinatie-armen, Navelbine zachte capsules plus capecitabine (V+C) en docetaxel plus capecitabine (D+C), gaven een gelijkaardige graad van controle van de ziekte (70,5% versus 70,8% in de ITT-populatie), gelijkaardige respons (31,8% versus 35,4%), gelijkaardige progressie-vrije overleving (7,2 maanden versus 8,9 maanden) en gelijkaardige time-to-treatment failure (5,6 maanden versus 4,3 maanden). In vergelijking was het sequentieel regime van Navelbine zachte capsules gevolgd door capecitabine (V↔C) inferieur aan de combinatie regimes voor alle in beschouwing genomen werkzaamheidsparameters. De mediane totale overleving in de V+C, V↔C en D+C armen [95% BI] was 22,2 [18,8; 29,9], 19,4 [12,5; 35,4] en 24,2 [14,2; 38,5] maanden, respectievelijk.

Een gerandomiseerde fase II studie (PM259 CA 226 B0) werd ontwikkeld om zowel de werkzaamheid als de veiligheid te evalueren van de vervanging van de D1 en D8 toediening van IV vinorelbine in combinatie met epirubicine (IV arm) door Navelbine capsules, zacht in combinatie met epirubicine (orale arm). Onder de 133 gerandomiseerde en behandelde patiënten (ITT-populatie), werd objectieve respons bereikt in 50,0% (95% BI [37,4-62,6]) in de orale arm en in 53,7% (95% BI [41,1-66,0]) in de IV arm. Beheersing van de ziekte werd bereikt in 86,4% (95% BI [75,7-93,6]) in de orale arm en 88,0% (95% BI [77,8-94,7]) in de IV arm volgens IRP (Independent Review Panel).

De incidentie van graad 3-4 neutropenie gedurende het volledige onderzoek was 80% van de patiënten in de orale arm en 92,4% van de patiënten in de IV arm. Beide armen in studie PM259 CA226 B0 meldden een gelijkaardige frequentie van andere hematologische toxiciteiten, met meer graad 3-4 in de IV arm.

De meest frequent gemelde gastro-intestinale aandoeningen waren constipatie, nausea, braken. Graad 3-4 braken kwam voor in 22,7% in de orale arm en in 13,4% in de IV arm; Graad 3 nausea kwam voor

in 12,1% in de orale arm en 14,9% in de IV arm. Diarree werd algemeen gemeld in 16 in de orale arm (24,2%) en 10 in de IV arm (14,9%). Er waren geen meldingen van graad 3-4.

Bovendien werd Navelbine capsules, zacht in combinatie met andere cytotoxische middelen onderzocht in fase I/II met epirubicine (studie PM259 CA 205); docetaxel (PM259 CA 101); en paclitaxel (PM259 CA 102). De twee regimes die Navelbine zachte capsules en vinorelbine IV afwisselden in combinatie met epirubicine of docetaxel gaven een vergelijkbare respons van ongeveer 50%. De mediane duur van totale overleving neigde langer te zijn voor de taxaan combinaties dan voor de combinaties met epirubicine.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van Navelbine bij kinderen zijn niet vastgesteld. Klinische gegevens uit twee enkelarmige Fase II studies die intraveneus vinorelbine gebruikten 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, neuroblastomen met dosissen van 30 tot 33,75 mg/m<sup>2</sup> D1 en D8 om de 3 weken of éénmaal per week gedurende 6 weken om de 8 weken, toonden geen betekenisvolle klinische activiteit. Het toxiciteitsprofiel was vergelijkbaar met dat zoals gerapporteerd bij volwassen patiënten (zie rubriek 4.2).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters van vinorelbine werden geëvalueerd in bloed.

### Absorptie

Na orale toediening wordt vinorelbine snel geabsorbeerd en de T<sub>max</sub> wordt bereikt na 1,5 à 3 uur, met een maximale plasmaconcentratie (C<sub>max</sub>) van ongeveer 130 ng/ml na toediening van een dosis van 80 mg/m<sup>2</sup>.

De absolute biodisponibiliteit bedraagt ongeveer 40 % en de gelijktijdige inname van voedsel wijzigt de blootstelling aan vinorelbine niet.

Oraal toegediende vinorelbine met een dosis van 60 en 80 mg/m<sup>2</sup> vertaalt zich in een hoeveelheid in het bloed vergelijkbaar met een dosis van respectievelijk 25 en 30 mg/m<sup>2</sup> van de intraveneuze vorm.

Blootstelling van het bloed aan vinorelbine neemt proportioneel toe met de dosis tot 100 mg/m<sup>2</sup>.

De interindividuele variabiliteit van de blootstelling is gelijkaardig na intraveneuze toediening en langs de orale routes.

### Distributie

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

Het bindingsgehalte aan proteïnen is zwak (13,5 %). Vinorelbine is 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 toonden die 300 keer hoger zijn dan in het plasma. Vinorelbine werd niet gevonden ter hoogte van het centraal zenuwstelsel.

### Biotransformatie

Alle metabolieten van vinorelbine worden gevormd door de isoform CYP 3A4 van de cytochromen P450, met uitzondering van 4-O-deacetylvinorelbine dat waarschijnlijk gevormd wordt door carboxylesterasen. 4-O-deacetylvinorelbine is de enige actieve metaboliet en de voornaamste metaboliet 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  $0,72 \text{ l.u}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$  (uitersten:  $0,32$  à  $1,26 \text{ l.u}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ).

De renale eliminatie is zwak ( $< 5\%$  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 leverstoornis*

De effecten van renale dysfunctie 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 verminderde nierfunctie.

De farmacokinetiek van oraal toegediende vinorelbine werd niet gewijzigd na toediening van  $60 \text{ mg/m}^2$  aan patiënten met lichte leverstoornis (bilirubine  $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ , en ALT en/of AST van  $1,5$  tot  $2,5 \times \text{LSN}$ ) en van  $50 \text{ mg/m}^2$  aan patiënten met matige leverstoornis (bilirubine van  $1,5$  tot  $3 \times \text{LSN}$ , ongeacht de ALT en AST spiegels). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige leverstoornis en daarom wordt het gebruik van Navelbine niet aangeraden (zie rubrieken 4.2, 4.4).

#### *Ouderen*

Een studie waarbij vinorelbine werd toegediend bij patiënten op leeftijd ( $\geq 70$  jaar), getroffen door NKCLK, heeft aangetoond dat de leeftijd de farmacokinetiek van vinorelbine niet beïnvloedt. Echter, gezien ouderen verzwakt zijn, is voorzichtigheid geboden bij verhoging van de dosis Navelbine capsules, zacht (zie rubriek 4.2).

### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

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 induceert chromosoombeschadigingen maar was niet mutageen in de Ames test.

Er wordt aangenomen dat vinorelbine mutagene effecten kan veroorzaken (inductie van aneuploidie en polyploidie).

Bij onderzoek op de voortplanting bij dieren is vinorelbine letaal voor embryo/foetus en teratogeen gebleken.

Geen enkel hemodynamisch effect werd geobserveerd bij honden behandeld met de maximaal getolereerde dosis; enkel mineure, niet significante storingen van de repolarisatie werden geobserveerd, zoals bij andere geteste vinca-alkaloïden.

Geen enkel effect op het cardiovasculair systeem werd waargenomen bij primaten behandeld met vinorelbine gedurende 39 weken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

De oplossing bevat: ethanol watervrij, gezuiverd water, glycerol, macrogol 400

Het omhulsel van de capsule bevat: gelatine, glycerol 85 %, anidrisorb 85/70 (D-sorbitol, 1,4-sorbitan, mannitol en hoogwaardige polyolen), triglyceriden met gemiddelde ketenlengte, PHOSAL 53 MCT (fosfatidylcholine, soja, glyceriden, tocopherol, ascorbylpalmitaat) en kleurstoffen E171 (titaniumdioxide) en E172 (rood en/of geel ijzeroxide afhankelijk van de sterkte)

Samenvatting van de productkenmerken

De voor consumptie geschikte drukinkt bevat: carminezuur E120, hypromellose, propyleenglycol, natriumhydroxide, aluminiumchloride hexahydraat.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Peel-push PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking

Verpakkingsgrootte: 1 capsule

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

### Openen van de “peel-push” blisterverpakking:

1. Knip de blisterverpakking langs de zwarte stippellijn met een schaar.
2. Pel de zachte plastic film eraf.
3. Duw de capsule door de aluminiumfolie.

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT

45 place Abel Gance

F-92100 Boulogne, Frankrijk

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 111393 – Navelbine 20 mg capsules, zacht

RVG 111394 – Navelbine 30 mg capsules, zacht

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 september 2013

Datum van laatste verlenging: 9 september 2018

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Samenvatting van de productkenmerken

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8, 30 oktober 2019