

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vinorelbine Accord 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 10 mg vinorelbine (als vinorelbinetartraat)

Elke injectieflacon van 1 ml bevat in totaal 10 mg vinorelbine (als tartraat)

Elke injectieflacon van 5 ml bevat in totaal 50 mg vinorelbine (als tartraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Een heldere, kleurloze tot bleekgele oplossing zonder zichtbare deeltjes.

pH ongeveer in het bereik van 3,0 – 4,0 en osmolaliteit in het bereik van ongeveer 30 – 40 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vinorelbine is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen:

- Als monotherapie bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom (stadium 4), bij wie chemotherapie met antracyclines en taxanen heeft gefaald of niet geschikt is.
- Bij niet-kleincellige longkanker (stadium 3 of 4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vinorelbine moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaren is in het gebruik van chemotherapeutica.

Dosering

Niet-kleincellige longkanker

Bij monotherapie is de normale dosis 25-30 mg/m², eenmaal per week toegediend. Bij combinatie chemotherapie wordt doorgaans de normale dosering (25-30 mg/m²) aangehouden, terwijl de frequentie van de toediening wordt verlaagd, b.v. op dag 1 en 5 om de drie weken, of op dag 1 en 8 om de drie weken, afhankelijk van het behandelingsprotocol.

Gemetastaseerd mammacarcinoom

De gebruikelijke dosis is 25-30 mg/m², eenmaal per week toegediend.

De maximaal te verdragen dosis per toediening: 35,4 mg/m² lichaamsgewicht.

De maximale totale dosis per toediening: 60 mg.

Ouderen:

In klinische ervaring zijn onder oudere patiënten geen significante afwijkingen gevonden met betrekking tot het responspercentage, hoewel niet kan worden uitgesloten dat de gevoeligheid bij sommige van deze patiënten hoger is. Leeftijd heeft geen invloed op de farmacokinetiek van vinorelbine (zie rubriek 5.2).

Dosisaanpassing:

Metabolisatie en klaring van vinorelbine vinden voornamelijk in de lever plaats: slechts 18,5% wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Er is geen prospectief onderzoek beschikbaar waarin veranderde metabolisatie van de werkzame stof in verband wordt gebracht met de farmacodynamische effecten ervan, daarom kunnen geen richtlijnen worden vastgesteld voor dosisverlaging van vinorelbine bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornis.

Patiënten met leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van vinorelbine is niet veranderd in patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis. Desalniettemin wordt, als voorzorgsmaatregel, een verlaagde dosis van 20 mg/m² en nauwgezette monitoring van hematologische parameters aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met nierfunctiestoornis

Er is geen farmacokinetische basis om de dosering vinorelbine te verlagen voor patiënten met nierfunctiestoornissen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld en toediening wordt daarom niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor intraveneus gebruik. Uitsluitend voor intraveneuze injectie via een infusielijn, na de geschikte verdunning.

Intrathecale toediening s gecontra-indiceerd.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Vinorelbine Accord kan worden toegediend via een langzame bolus (6–10 minuten) na verdunning in 20–50 ml gewone fysiologische zoutoplossing of in 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie, of via een korte infusie (20–30 minuten) na verdunning in 125 ml gewone fysiologische zoutoplossing of in 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie.

- De toediening moet altijd worden gevolgd door infusie van ten minste 250 ml gewone fysiologische zoutoplossing om de ader door te spoelen.

4.3 Contra-indicaties

- Intrathecale toediening s gecontra-indiceerd.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor vinca-alkaloïden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.
- Aantal neutrofiële granulocyten < 1500/mm³ of ernstige aanwezigheid of recente infectie (binnen 2 weken).
- Aantal trombocyten < 100.000/mm³
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.6).

- In combinatie met vaccinatie voor gele koorts (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Vinorelbine moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaren is in het gebruik van chemotherapeutica.

Vinorelbine mag uitsluitend intraveneus worden toegediend.

Aangezien inhibitie van het hematopoëtische systeem het voornaamste risico is tijdens de behandeling met Vinorelbine Accord, moet tijdens de behandeling nauwgezette hematologische controle plaatsvinden (bepaling van de hemoglobinespiegel en het aantal trombocyten, neutrofielen en leukocyten, voorafgaand aan elke nieuwe infusie).

De dosisbeperkende bijwerking is voornamelijk neutropenie. Dit effect is niet-cumulatief, de nadir ervan valt tussen 7 en 14 dagen na toediening, en is snel reversibel, binnen 5 tot 7 dagen. Als het aantal neutrofielen $< 1500/\text{mm}^3$ bedraagt en/of het aantal trombocyten lager is dan $100.000/\text{mm}^3$ dient de behandeling te worden uitgesteld totdat de waarden weer normaal zijn.

Als patiënten tekenen of klachten hebben die wijzen op infectie dienen zij onmiddellijk te worden onderzocht.

Bijzondere voorzorgen bij gebruik

Speciale voorzorgen moeten genomen worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische hartziekte (zie rubriek 4.8).

De farmacokinetiek van vinorelbine is niet anders in patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis. Zie rubriek 4.2 voor een aanpassing van de dosering voor deze specifieke groep.

Vanwege de geringe renale uitscheiding bestaan er geen farmacokinetische gronden voor een verlaging in dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Zie rubriek 4.2.

Vinorelbine Accord mag niet tegelijk met radiotherapie worden gegeven als het te behandelen gebied ook de lever omvat.

Dit geneesmiddel is specifiek gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik met het vaccin tegen gele koorts. Het gelijktijdige gebruik met andere levende-verzwakte vaccins wordt niet aangeraden.

Voorzichtigheid is geboden als Vinorelbine Accord gecombineerd wordt met sterke CYP3A4-inductoren (zie rubriek 4.5). De combinatie met fenytoïne (en alle andere cytotoxische middelen) en met itraconazol (zoals met alle andere vinca-alkaloïden) wordt niet aangeraden.

Elk contact met de ogen dient strikt te worden vermeden om het risico van ernstige irritatie en zelfs corneale ulceratie te vermijden als het geneesmiddel onder druk wordt verstoven. Indien enig contact plaatsvindt, dient het oog onmiddellijk met een 9 mg/ml natriumchlorideoplossing (0,9%) te worden gespoeld en moet een oogarts worden geraadpleegd.

Om het risico op bronchospasme te verminderen – in het bijzonder bij gelijktijdig gebruik met mitomycine C – dienen aangewezen voorzorgsmaatregelen te worden overwogen. Patiënten die poliklinisch worden behandeld dienen te worden geïnformeerd dat zij in geval van dyspneu contact op moeten nemen met de arts.

Interstitiële longziekte is in de Japanse populatie vaker gemeld. Er dient extra aandacht te worden besteed aan deze populatie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gemeenschappelijke interacties met alle cytotoxische middelen:

Vanwege een verhoogd risico op trombose in geval van tumoren, wordt vaak antistollingsbehandeling toegepast. Als de patiënt antistollingsbehandeling krijgt, dient de frequentie van monitoring ter controle van de INR (International Normalised Ratio) te worden verhoogd, vanwege de hoge variabiliteit van

het stollingsvermogen tussen personen tijdens ziekten, en de mogelijkheid van het optreden van interactie tussen orale anticoagulantia en antineoplastische chemotherapie.

- Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd:

Vaccinatie tegen gele koorts: risico op fatale, systemische ziekte (zie rubriek 4.3).

- Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

Levende verzwakte vaccins (voor vaccin tegen gele koorts, zie Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd): risico op mogelijk fatale, systemische ziekte. Het risico is verhoogd bij patiënten die al een verzwakte afweer hebben door hun onderliggende ziekte. Men dient een inactief vaccin te gebruiken indien mogelijk (poliomyelitis). Zie rubriek 4.4.

Fenytoïne: risico van exacerbatie van convulsies als gevolg van de afname van gastro-intestinale absorptie van fenytoïne door cytotoxisch geneesmiddel, of risico van verhoogde toxiciteit of verlies van werkzaamheid van het cytotoxische geneesmiddel als gevolg van een verhoogde levermetabolisatie door fenytoïne.

- Gelijktijdig gebruik in overweging te nemen:

Ciclosporine, tacrolimus: overmatige immunosuppressie met risico op lymfoproliferatie.

Interacties die specifiek zijn voor vinca-alkaloïden

- Gelijktijdig gebruik niet aangevolen:

Itraconazol: toegenomen neurotoxiciteit van vinca-alkaloïden vanwege de vermindering van hun levermetabolisatie.

- Gelijktijdig gebruik in overweging te nemen:

Mitomycine C: verhoogd risico op bronchospasmen en dyspneu. Er zijn zeldzame gevallen van interstitiële longziekte gemeld.

Omdat vinca-alkaloïden bekendstaan als een substraat voor P-glycoproteïne en door afwezigheid van specifieke studies moet voorzichtigheid worden betracht als Vinorelbine Accord gecombineerd wordt met sterke modulators van dit transporteiwit. Gelijktijdig gebruik met remmers van dit transporteiwit (bv. ritonavir, claritromycine, ciclosporine, verapamil, kinidine) of inductoren ervan (bv. zie de lijst van CYP3A4-inductoren) kunnen invloed hebben op de concentraties van venorelbine.

Interacties die specifiek zijn voor vinorelbine:

De combinatie van vinorelbine met andere geneesmiddelen die toxisch voor het beenmerg zijn, kan de bijwerkingen van myelosuppressieve middelen verergeren.

Aangezien vooral CYP3A4 betrokken is bij de metabolisatie van Vinorelbine Accord, kan combinatie met sterke remmers van dit iso-enzym (bijv. itraconazol, ketoconazol, hiv-proteaseremmers, erytromycine, claritromycine, telitromycine, nefazodon) leiden tot verhoogde concentraties vinorelbine en kan combinatie met sterke inductoren van dit iso-enzym (bijv. rifampicine, fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine en sint-janskruid) leiden tot verlaagde concentraties vinorelbine.

De combinatie van Vinorelbine Accord met cisplatine vertoont geen wederzijdse interactie met betrekking tot de farmacologische parameters tijdens de verschillende behandelingskuren. De incidentie van granulocytopenie is echter bij de combinatie Vinorelbine Accord en cisplatine hoger dan bij Vinorelbine Accord als monotherapie.

Er is aangegeven dat er in één klinisch fase I-onderzoek sprake was van een verhoogde incidentie van neutropenie graad 3/4 wanneer intraveneuze vinorelbine en lapatinib samen werden gegeven. In dit onderzoek was de aanbevolen dosis intraveneuze vinorelbine 22,5 mg/m² in een schema van 3 weken op dag 1 en dag 8, indien het werd gecombineerd met dagelijks 1000 mg lapatinib. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van een combinatie van dit type.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van vinorelbine bij zwangere vrouwen. Uit dierstudies is embryotoxiciteit en teratogeniciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Op basis van de resultaten van dierstudies en de farmacologische werking van het geneesmiddel wordt vermoed dat het geneesmiddel ernstige geboortefwijkingen kan veroorzaken wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Vinorelbine dient daarom niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap tenzij het individueel verwachte voordeel duidelijk opweegt tegen de potentiële risico's. Vrouwen mogen tijdens de behandeling met vinorelbine niet zwanger worden.

In geval van een vitale indicatie dient voor de behandeling van een zwangere patiënt medische consultatie plaats te vinden over het risico van schadelijke effecten voor het kind.

Mocht zwangerschap optreden tijdens de behandeling, dan dient de mogelijkheid van genetische counseling te worden overwogen.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het genotoxisch potentieel van vinorelbine (zie rubriek 5.3), dienen vrouwen in de vruchtbare leeftijd een effectief anticonceptiemiddel te gebruiken tijdens de therapie met vinorelbine en gedurende 7 maanden na de behandeling. Mannen dienen een effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met vinorelbine en gedurende 4 maanden na de behandeling.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit middel wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. De uitscheiding van vinorelbine in melk is niet bij dieren onderzocht. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten, daarom dient borstvoeding te worden gestaakt voordat behandeling met vinorelbine wordt gestart (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Vinorelbine kan genotoxische effecten hebben. Mannen die met vinorelbine worden behandeld, worden daarom aangeraden om geen kinderen te verwekken tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na de behandeling. Er dient advies te worden gevraagd over het conserveren van sperma voor aanvang van de behandeling met vinorelbine vanwege mogelijke irreversibele onvruchtbaarheid.

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

Er is geen onderzoek verricht naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, maar op basis van het farmacodynamische profiel heeft vinorelbine geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Maar met het oog op sommige bijwerkingen is voorzichtigheid geboden bij patiënten die met vinorelbine worden behandeld.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die vaker voorkomen dan geïsoleerde gevallen zijn hieronder gerangschikt per orgaanklasse en per frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: 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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald), volgens de frequentieconventie van het MedDRA en geklassificeerd per systeem-orgaanklasse.

De bijwerkingen die het vaakst gerapporteerd worden zijn: beenmergdepressie met neutropenie, anemie, neurologische afwijkingen, gastrointestinale toxiciteit met misselijkheid, braken, stomatitis en obstipatie, voorbijgaande verhoging van leverfunctiewaarden, alopecia en plaatselijke flebitis.

Verder zijn bijwerkingen vanuit Post-marketing surveillance en klinische studies toegevoegd volgens de MedDRA classificatie en met frequentie niet bekend.

Gedetailleerde informatie over de bijwerkingen: Bijwerkingen zijn omschreven met gebruikmaking van de WHO classificatie (graad 1 = G1; graad 2 = G2; graad 3 = G3; graad 4 = G4; graad 1-4 = G1-4; graad 1-2 = G1-2; graad 3-4 = G3-4).

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Vaak: bacteriële infectie, virale of schimmelinfecties op verschillende plaatsen (luchtwegen, urinewegen, maagdkanaal enz.) mild tot matig en meestal reversibel met een passende behandeling.
Soms: ernstige sepsis met andere viscerale stoornissen. Bloedvergiftiging.
Zeer zelden: gecompliceerde bloedvergiftiging, soms fataal.
Niet bekend: neutropene bloedvergiftiging, neutropene infectie G3-4.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zeer vaak: beenmergdepressie die hoofdzakelijk resulteert in neutropenie (G3: 24,3 %; G4: 27,8%), die reversibel is binnen 5 tot 7 dagen en niet cumulerend is in de tijd; anemie (G3-4; 7,4 %)
Vaak: trombocytopenie (G3-4: 2,5%) kan optreden maar is zelden ernstig
Niet bekend: febriele neutropenie, pancytopenie, leukopenie G1-4.

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend: systemische allergische reacties zoals anafylaxie, anafylactische shock of een type van een anafylactische reactie.

Endocriene aandoeningen:

Niet bekend: syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zelden: ernstige hyponatriëmie
Niet bekend: anorexia

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: Neurologische bijwerkingen (G3-4: 2,7%) waaronder verlies van diepe peesreflexen. Na langdurige chemotherapie is zwakte van de onderste ledematen gemeld.
Soms: ernstige paresthesie met sensorische en motorische symptomen zijn zeldzaam.
Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel.
Niet bekend: hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, posterieure reversibele encefalopathie syndroom

Hartaandoeningen:

Zelden: Ischemische hartziekte (angina pectoris, myocardinfarct (soms fataal)).
Zeer zelden: tachycardie, hartkloppingen en hartritmestoornissen.
Niet bekend: hartfalen.

Bloedvataandoeningen:

Soms: arteriële hypotensie, arteriële hypertensie, blozen en koude handen en voeten.
Zelden: ernstige hypotensie, collaps.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms: Net als bij andere vinca-alkaloïden kunnen dyspneu en bronchospasme voorkomen tijdens de behandeling met vinorelbine.
Zelden: Interstitiële pneumopathie, soms fataal, is gemeld.
Niet bekend: hoest G1-2, 'acute respiratory distress'-syndroom (soms fataal), longembolie.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zeer vaak: stomatitis (G1-4: 15% met Vinorelbine Accord als monotherapie). Misselijkheid en braken (G 1-2: 30,4% en G 3-4: 2,2%). Anti-emetische therapie kan het optreden ervan verminderen.
Constipatie is het belangrijkste symptoom (G 3-4: 2,7%), dat zich zelden ontwikkelt tot paralytische ileus met Vinorelbine Accord als monotherapie en (G3-4: 4,1%) met de combinatie van Vinorelbine Accord en andere chemotherapeutica.
Vaak: diarree, doorgaans mild tot matig.

Zelden: paralytische ileus, de behandeling kan worden hervat wanneer de normale maagdarmpunctie is hersteld. Pancreatitis is gemeld.

Niet bekend: Gastro-intestinale bloeding, ernstige diarree, buikpijn

Lever- en galaandoeningen:

Zeer vaak: Er zijn voorbijgaande stijgingen van de leverfunctiewaarden (G1-2) zonder klinische symptomen gemeld (ASAT bij 27,6% en ALAT bij 29,3%).

Niet bekend: Leveraandoening

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer vaak: alopecia, doorgaans mild (G3-4: 4,1% bij vinorelbine als monotherapie).

Zelden: algemene huidreacties zijn bij gebruik van vinorelbine gemeld.

Niet bekend: palmoplantaire erythrodysesthesie, huidhyperpigmentatie ('serpentine supraveneous hyperpigmentation').

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Vaak: artralgie, waaronder pijn in de kaak; myalgie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: reacties op de plaats van de injectie kunnen o.a. zijn erytheem, brandende pijn, verkleuring van de ader en plaatselijke flebitis (G3-4: 3,7% bij vinorelbine als monotherapie).

Vaak: asthenie, vermoeidheid, koorts, pijn op verschillende plaatsen, o.a. pijn op de borst en pijn op de plaats van de tumor zijn gemeld door patiënten die waren behandeld met vinorelbine.

Zelden: er is plaatselijke necrose waargenomen. Een correcte plaatsing van de intraveneuze canule of katheter en goed schoonspelen van de ader kan deze verschijnselen beperken.

Niet bekend: rillingen G1-2

Onderzoeken:

Niet bekend: gewichtsverlies

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 Vinorelbine Accord kan ernstige beenmerghypoplasie veroorzaken, die soms gepaard gaat met koorts en infectie en ook paralytische ileus.

Spoedbehandeling

Er moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen in combinatie met een bloedtransfusie en breed spectrumantibiotica, op basis van het oordeel van de arts.

Antidotum

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met Vinorelbine Accord.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen. Plant-alkaloïden en andere natuurlijke producten. Vina-alkaloïden en analogen.

ATC-code: L01CA04

Vinorelbine is een werkzame stof met antineoplastische werking die behoort tot de familie van vinca-alkaloïden, maar in tegenstelling tot alle andere vinca-alkaloïden heeft het catharanthine-gedeelte bij vinorelbine een structurele modificatie ondergaan. Op moleculair niveau beïnvloedt het het dynamische evenwicht van tubuline in het microtubuli-systeem van de cel.

Vinorelbine remt de polymerisatie van tubuline en bindt preferentieel aan mitotische microtubuli, waarbij alleen axonale microtubuli in hoge concentraties worden aangetast. Spiraalvorming van tubuline wordt in mindere mate geïnduceerd dan met vincristine. Vinorelbine blokkeert de mitose in fase G2-M, waarbij celdood wordt veroorzaakt tijdens de interfase of tijdens de daaropvolgende mitose.

De veiligheid en werkzaamheid van vinorelbine bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Klinische gegevens uit fase II-onderzoeken met intraveneus vinorelbine bij 33 en 46 pediatrische patiënten met recidiverende solide tumoren, waaronder rhabdomyosaroom, andere wekedelensarcomen, ewingsaroom, liposaroom, synoviaal saroom, fibrosaroom, kanker van het centrale zenuwstelsel, osteosaroom en neuroblastoom, met doseringen van 30 tot 33,75 mg/m² elke 3 weken op D1 en D8 of elke 8 weken gedurende 6 weken eenmaal per week, toonden geen significante klinische activiteit aan. Het toxiciteitsprofiel was gelijk aan hetgeen bij volwassen patiënten was gemeld (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters van vinorelbine zijn in bloed getest.

Distributie

Het distributievolume bij steady state is groot, met een gemiddelde waarde van 21,2 l.kg⁻¹ (bereik: 7,5-39,7 l.kg⁻¹), wat wijst op een uitgebreide weefseldistributie.

Er bestaat een zwakke binding aan plasma-eiwitten (13,5%), maar een sterke binding aan bloedcellen; 78% van het totale aan bloed gebonden vinorelbine was gebonden aan trombocyten en 4,8% van het totale aan bloed gebonden vinorelbine was gebonden aan lymfocyten.

Evaluatie aan de hand van chirurgische biopsieën van de longen wezen op significante retentie van vinorelbine in de longen; de concentratie in de longen was 300 maal hoger dan die in het plasma. Er werd geen vinorelbine in het centrale zenuwstelsel aangetoond.

Biotransformatie

Alle vinorelbine-metabolieten worden gevormd door de CYP3A4-isoform van cytochroom P450, behalve 4-O-deacetylvinorelbine, dat waarschijnlijk wordt gevormd door carboxylesterases. 4-O-deacetylvinorelbine is de enige werkzame metaboliet en de voornaamste die in het bloed wordt gevonden.

Er werden geen sulfaatconjugaten of glucuronide waargenomen.

Eliminatie

De gemiddelde terminale halfwaardetijd van vinorelbine is ongeveer 40 uur. De klaring in bloed is hoog, bijna gelijk aan de mate van levercirculatie. De gemiddelde waarde is 0,72 l.h⁻¹.kg⁻¹ (bereik: 0,32-1,26 l.h⁻¹.kg⁻¹).

De renale uitscheiding is laag (< 20% van de intraveneus toegediende dosis) en bestaat voornamelijk uit de moederstof.

Uitscheiding via de biliaire route is de belangrijkste eliminatieweg, zowel voor de metabolieten als voor het onveranderde vinorelbine, de stof die voornamelijk in de urine wordt teruggevonden.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met verminderde nier- of leverwerking

De effecten van nierfalen op de beschikbaarheid van vinorelbine zijn niet onderzocht.

Gezien de geringe renale excretie is een dosisverlaging niet nodig in het geval van nierfalen

In een eerste studie werden de effecten van leverfalen op de farmacokinetiek van vinorelbine gemeld. De studie vond plaats onder patiënten met levermetastasen van borstkanker en concludeerde dat veranderingen in de gemiddelde klaring van vinorelbine alleen werden waargenomen als meer dan 75% van de lever was aangetast.

Een fase I farmacokinetisch onderzoek naar dosisaanpassing werd uitgevoerd onder kankerpatiënten met leverfalen: 6 patiënten met matig leverfalen (bilirubine < 2 x hoogste normaalwaarde en aminotransferasen < 5 x hoogste normaalwaarde) die werden behandeld met doseringen tot 25 mg/m² en bij 8 kankerpatiënten met een ernstig leverfalen (bilirubine > 2 x hoogste normaalwaarde en/of aminotransferasen > 5 x hoogste normaalwaarde) die werden behandeld met doseringen tot 20 mg/m². De gemiddelde totale klaring bij deze twee subgroepen van patiënten was gelijk aan die van patiënten met een normale leverfunctie. De farmacokinetiek van vinorelbine is daarom niet veranderd in patiënten met matige of ernstige leverfalen.

Nochtans wordt uit voorzorg een lagere dosis van 20 mg/m² en nauwgezette bewaking van de bloedparameters aanbevolen bij patiënten met ernstig leverfalen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Ouderen: Een onderzoek naar Vinorelbine Accord onder oudere patiënten (≥ 70 jaar) met niet-kleincellige longkanker wees uit dat de farmacokinetiek van vinorelbine niet wordt beïnvloedt door leeftijd. Aangezien oudere patiënten echter kwetsbaar zijn, is voorzichtigheid geboden bij het verhogen van de dosering Vinorelbine Accord (zie rubriek 4.2).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Er is een duidelijk verband aangetoond tussen de blootstelling van het bloed en de reductie van leukocyten of polynucleaire leukocyten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De dosisbeperkende toxiciteit bij dieren is beenmergdepressie. Bij onderzoek bij dieren veroorzaakte vinorelbine aneuploidie en polyploidie.

Er kan worden aangenomen dat vinorelbine ook genotoxische effecten veroorzaakt bij de mens (induceren van aneuploidie en polyploidie).

De uitkomsten van onderzoek naar het carcinogeen potentieel bij de muis en de rat waren negatief, maar er zijn slechts lage doses getest.

Bij voortplantingsonderzoek bij dieren zijn effecten waargenomen bij subtherapeutische doseringen. Er is embryo- en foetotoxiciteit waargenomen, zoals intra-uteriene groeiachterstand en vertraagde ossificatie. Er werd teratogeniciteit waargenomen (vergroeiing van de wervels, ontbrekende ribben) bij voor het moederdier toxische doses. Bovendien waren de spermatogenese en de secretie van prostaat en zaadblaasjes verminderd, maar de vruchtbaarheid van ratten was niet afgenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

- Vinorelbine Accord mag niet worden verdund in alkalische oplossingen (kans op neerslag).
- Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende verpakking: 2 jaar

Houdbaarheid na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel na verdunning direct te worden gebruikt, tenzij de opening/verdunning op een dusdanige manier heeft plaatsgevonden dat het risico van microbiële besmetting is uitgesloten.

Indien het geneesmiddel niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend.

Niet in de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen licht.

Raadpleeg rubriek 6.3 voor bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vinorelbine Accord is verpakt in een injectieflacon van Type-I-glas met een broombutylrubberen stop en blauwe aluminium flip-off dop.

Vinorelbine Accord wordt geleverd in:

Injectieflacon - 1 eenheid - 1 ml

Injectieflacon - 1 eenheid - 5 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alleen goed opgeleid personeel mag Vinorelbine Accord bereiden en toedienen. Er moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen om blootstelling van personeel tijdens zwangerschap te voorkomen.

Er moeten adequate beschermende uitrusting, oogbescherming, wegwerphandschoenen, gezichtsmasker en wegwerpschort worden gedragen. De injectienaalden en infusiesets moeten zorgvuldig worden gemonteerd om lekkage te vermijden (het gebruik van luerlock aansluitingen wordt aanbevolen). Met excreta en braaksel dient zorgvuldig te worden omgegaan.

Gemorst en gelekt geneesmiddel moet worden opgeruimd. Elk contact met de ogen dient strikt te worden vermeden. In geval van contact met de ogen direct de ogen spoelen met gewone fysiologische zoutoplossing. Na de werkzaamheden moeten alle aan het geneesmiddel blootgestelde oppervlakken grondig worden gereinigd, en handen en gezicht worden gewassen. Er bestaat geen onverenigbaarheid tussen Vinorelbine Accord en doorzichtige glazen injectieflacons, zakken van PVC of vinylacetaat, of infusiesets met slangen van PVC. Vinorelbine Accord kan worden toegediend via een langzame bolus (6–10 minuten) na verdunning in 20–50 ml gewone fysiologische zoutoplossing of in 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie, of via een korte infusie (20–30 minuten) na verdunning in 125 ml gewone fysiologische zoutoplossing of in 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie. De toediening moet altijd worden gevolgd door infusie van ten minste 250 ml gewone fysiologische zoutoplossing om de ader door te spoelen.

Vinorelbine Accord mag uitsluitend intraveneus worden toegediend. Het is van groot belang om vóór het begin van de injectie te controleren of de canule op de juiste wijze in de ader is geplaatst. Als Vinorelbine Accord tijdens de intraveneuze toediening in het omringende weefsel dringt, kan er een

aanzienlijke irritatie optreden. In dat geval moet de toediening worden stopgezet, de ader met normale fysiologische zoutoplossing worden doorgespoeld en de rest van de dosis in een andere ader worden toegediend. Ter vermindering van de kans op flebitis kan bij extravasatie intraveneuze toediening van glucocorticoiden worden overwogen.

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

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

RVG 119281

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 januari 2017
Datum van laatste verlenging: 27 december 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 28 maart 2025