

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Navirel 10 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Vinorelbine (als tartraat) 10 mg/ml

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 (steriel concentraat)

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

Voor éénmalig gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Als enkelvoudig middel bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker (stadium 4), wanneer behandeling met antracycline- en taxaanbevattende chemotherapie niet heeft gewerkt of niet geschikt is.
- Niet-kleincellige longkanker (stadium 3 of 4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- Vinorelbine wordt doorgaans eenmaal per week gegeven in een dosering van 25-30 mg/m² lichaamsoppervlak.

Bij gebruik in combinatie met andere cytostatica dient de exacte dosering uit het behandelprotocol te worden genomen.

Vinorelbine dient te worden toegediend via een langzame bolus (6-10 minuten) na verdunning in 20-50 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of in 5% (w/v) glucose oplossing voor injectie.

De perifere infusietijd van 6 tot 10 minuten moet worden aangehouden omdat het risico op veneuze irritatie toeneemt als de perifere infusieduur wordt verlengd.

Toediening dient altijd gevolgd te worden door een infusie met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) van ten minste 250 ml om de ader te spoelen (zie rubriek 6.6).

De maximale verdragen dosis per toediening: 35,4 mg/m² lichaamsoppervlak.

De maximale totale dosis per toediening: 60 mg.

Dosisaanpassingen

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.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van vinorelbine is niet veranderd in patiënten met matig-ernstige 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).

Nierfunctiestoornis

Gezien de geringe renale uitscheiding is er geen farmacokinetische rationale voor het verlagen van de dosis vinorelbine bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

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).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Uitsluitend intraveneuze toediening na juiste verdunning.

Intrathecale toediening van vinorelbine kan fataal zijn!

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere vinca-alkaloïden, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aantal neutrofielen < 1.500/mm³ of ernstige aanwezige of recente infectie (binnen de afgelopen 2 weken)
- Aantal trombocyten lager dan 100.000/mm³
- Ernstige leverfunctiestoornis die geen verband houdt met het tumorproces
- In combinatie met vaccin tegen gele koorts (zie rubriek 4.5)
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

- Vinorelbine dient te worden toegediend onder supervisie van een arts met ervaring in het toepassen van chemotherapie.

- Vinorelbine mag uitsluitend via de intraveneuze weg worden toegediend. Het gebruik van de intrathecale weg is gecontra-indiceerd. Toediening dient altijd gevolgd te worden door een infusie met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) om de ader te spoelen.
- Vinorelbine moet zeer nauwkeurig intraveneus worden toegediend: Het is zeer belangrijk om te verzekeren dat de canule nauwkeurig in de ader is geplaatst voordat de infusie met vinorelbine wordt gestart. Indien tijdens intraveneuze toediening extravasatie van vinorelbine plaatsvindt, kan dit aanzienlijke lokale irritatie veroorzaken. In dat geval moet de infusie onmiddellijk worden gestopt en de ader worden doorgespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%). De resterende dosis dient in een andere ader te worden toegediend. Daarnaast ondersteunen gepubliceerde gegevens het gebruik van een behandeling met hyaluronidase en droge warmte in geval van extravasatie. Het wordt aangeraden om een plastisch chirurg te raadplegen in een vroeg stadium van necrose of compartimentsyndroom, bij aanhoudende of toenemende pijn of wanneer conservatieve behandeling ontoereikend is.
- De behandeling dient te worden uitgevoerd onder nauwgezette hematologische monitoring (bepalen van hemoglobinegehalte en aantal leukocyten, granulocyten en trombocyten voorafgaand aan elke nieuwe injectie). 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 $< 1.500/\text{mm}^3$ bedraagt en/of het aantal trombocyten lager is dan $100.000/\text{mm}^3$ dient de behandeling te worden uitgesteld totdat herstel is opgetreden en dient de patiënt te worden geobserveerd. Toediening van het geneesmiddel wordt naar verwachting in ongeveer 35% van de behandelkuren 1 week uitgesteld.
- Als patiënten tekenen of klachten hebben die wijzen op infectie dienen zij onmiddellijk te worden onderzocht.

Bijzondere voorzorgen bij gebruik

- In geval van significante leverfunctiestoornis dient de dosis te worden verlaagd: voorzichtigheid is geboden en zorgvuldige monitoring van hematologische parameters vereist (zie rubrieken 4.2 en 5.2).
- In geval van nierfunctiestoornis is, vanwege de geringe renale uitscheiding, geen dosisaanpassing nodig (zie rubrieken 4.2 en 5.2).
- Vinorelbine mag niet gelijktijdig met radiotherapie worden gegeven indien de lever binnen het behandelgebied ligt.
- Sterke remmers of inductoren van CYP3A4 dienen met voorzichtigheid te worden toegediend vanwege het risico dat deze de concentratie vinorelbine beïnvloeden (zie rubriek 4.5).
- Dit product wordt over het algemeen niet aanbevolen voor gebruik in combinatie met itraconazol (zoals alle vinca-alkaloïden) en fenytoïne (zoals alle cytotoxische middelen) (zie rubriek 4.5).
- Dit product is specifiek gecontra-indiceerd met vaccin tegen gele koorts. Het gebruik met andere levende-verzwakte vaccins wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.5).
- Om bronchospasme te voorkomen – 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.
- Er is melding gemaakt van longtoxiciteit, waaronder ernstige acute bronchospasme, interstitiële pneumonitis of acute respiratory distress syndrome (ARDS), optredend bij gebruik van de

intraveneuze farmaceutische vorm van vinorelbine (zie rubriek 4.8). De gemiddelde tijd tot het optreden van ARDS na toediening van vinorelbine was één week (variërend van 3 tot 8 dagen). De infusie moet onmiddellijk worden onderbroken bij patiënten die onverklaarbare dyspneu ontwikkelen of enig bewijs van longtoxiciteit vertonen.

- Interstitiële longziekte is in de Japanse populatie vaker gemeld. Er dient extra aandacht te worden besteed aan deze populatie.
- Het wordt aanbevolen om extra voorzichtig te zijn bij patiënten met ischemische hartziekte in de anamnese (zie rubriek 4.8).
- 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 overvloedig met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) te worden gespoeld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties die bij alle cytotoxische middelen voorkomen

Vanwege een verhoogd risico van trombose in geval van tumorziekten, 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 chemotherapie tegen kanker.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Dit product wordt over het algemeen niet aanbevolen voor gebruik in combinatie met levende- verzwakte vaccins, vanwege het risico van gegeneraliseerde, mogelijk fatale, vaccinziekte. Dit risico is verhoogd in patiënten met een al verzwakt afweersysteem als gevolg van hun onderliggende ziekte. Het wordt aangeraden om een geïnactiveerd vaccin te gebruiken, wanneer dit bestaat (poliomyelitis) (zie rubriek 4.4).

Gecontra-indiceerd gelijktijdig gebruik

Voor vaccin tegen gele koorts is gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Fenytoïne: risico van exacerbatie van convulsies als gevolg van de afname van digestieve absorptie van fenytoïne door het cytotoxische geneesmiddel, of risico van verhoogde toxiciteit of verlies van werkzaamheid van het cytotoxische geneesmiddel als gevolg van een verhoogd levermetabolisme door fenytoïne.

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening moet worden gehouden

Ciclosporine, tacrolimus: Er dient rekening te worden gehouden met excessieve immunosuppressie met risico van lymfoproliferatie.

Interacties die specifiek zijn voor vinca-alkaloïden

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Itraconazol mag niet gelijktijdig worden toegediend, vanwege het risico van verhoogde neurotoxiciteit als gevolg van de afname van de metabolisatie in de lever.

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening moet worden gehouden

Gelijktijdig gebruik van vinca-alkaloïden en mitomycine C verhoogt het risico van bronchospasme en dyspneu. In zeldzame gevallen, vooral in combinatie met mitomycine, is een interstitiële pneumonitis waargenomen.

Vinorelbine is een substraat van P-glycoproteïne; gelijktijdig gebruik met remmers (bijv. verapamil, ciclosporine, kinidine) of inductoren van dit transporteiwit kan invloed hebben op de concentratie vinorelbine.

Interacties die specifiek zijn voor vinorelbine

Waarschijnlijk zal de combinatie van vinorelbine met andere geneesmiddelen met een bekende beenmergtoxiciteit leiden tot exacerbatie van myelosuppressieve bijwerkingen.

Aangezien vooral CYP3A4 betrokken is bij de metabolisatie van vinorelbine, kan combinatie met sterke remmers van dit iso-enzym (bijv. itraconazol, ketoconazol, claritromycine, erytromycine en ritonavir) 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 en cisplatine (een zeer vaak gebruikte combinatie) heeft geen invloed op de farmacokinetische parameters. De incidentie van granulocytopenie is echter bij de combinatie vinorelbine en cisplatine hoger dan bij vinorelbine 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 dosering van intraveneuze vinorelbine 22,5 mg/m² in een schema van 3 weken op dag 1 en dag 8, indien het werd gecombineerd met dagelijks 1.000 mg lapatinib. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van een combinatie van dit type.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van vinorelbine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is embryotoxiciteit en teratogeniciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Afgaande op de resultaten van dieronderzoek en de farmacologische werking van vinorelbine bestaat de verdenking dat dit geneesmiddel aangeboren afwijkingen veroorzaakt wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend.

Navirel is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Vrouwen mogen tijdens 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.

Als zwangerschap optreedt tijdens de behandeling, dient de mogelijkheid van genetische counseling te worden overwogen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vanwege de contra-indicatie bij zwangerschap en het genotoxisch potentieel van vinorelbine (zie rubriek 5.3) moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste 7 maanden na het einde van de behandeling, en als zij toch zwanger worden dienen zij hun arts hiervan op de hoogte te brengen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of vinorelbine in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van vinorelbine in melk is niet bij dieren onderzocht. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Navirel is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Borstvoeding moet worden gestaakt voordat behandeling met vinorelbine wordt gestart (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Mannen die worden behandeld met vinorelbine worden geadviseerd geen kinderen te verwekken tijdens en gedurende ten minste 4 maanden na het einde van de behandeling. Voorafgaand aan de behandeling

dient advies te worden ingewonnen over het bewaren van sperma, vanwege 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

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, maar op basis van het farmacodynamische profiel heeft Navirel geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Voorzichtigheid is echter noodzakelijk bij patiënten die worden behandeld met vinorelbine, vanwege sommige bijwerkingen van het geneesmiddel.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn beenmergdepressie met neutropenie, anemie, neurologische stoornissen en gastro-intestinale toxiciteit met misselijkheid, braken, stomatitis en obstipatie, tijdelijke verhogingen van leverfunctietestwaarden, alopecia en lokale flebitis.

Bij combinatiechemotherapie met vinorelbine en andere antineoplastische geneesmiddelen dient er rekening mee te worden gehouden dat de genoemde bijwerkingen vaker kunnen optreden en ernstiger van aard kunnen zijn dan de bijwerkingen die tijdens en na monotherapie worden waargenomen. Daarnaast moet rekening worden gehouden met de extra specifieke bijwerkingen van de andere geneesmiddelen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gemeld als vaker voorkomend dan geïsoleerde gevallen staan hieronder per systeem/orgaanklasse en frequentie weergegeven. 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 ($< 1/10.000$).

Extra bijwerkingen die in de postmarketingfase zijn waargenomen, zijn toegevoegd volgens de MedDRA-classificatie met als frequentie *Niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Gedetailleerde informatie over bijwerkingen: Reacties zijn beschreven volgens de W.H.O.-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	<p><u>Vaak</u> Bacterie-, virus- of schimmelinfectie met verschillende lokalisatie (respiratoir, urinewegen, maag-darmkanaal), mild tot matig-ernstig van aard en doorgaans met een geschikte behandeling reversibel.</p> <p><u>Soms</u> Ernstige sepsis met ander visceraal falen, septikemie.</p> <p><u>Zeer zelden</u> Gecompliceerde septikemie, fatale septikemie.</p> <p><u>Niet bekend</u> Neutropenische sepsis (met potentieel fatale afloop in 1,2% van de gevallen).</p>
---------------------------------------	---

<p>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</p>	<p><u>Zeer vaak</u> Beenmergdepressie die voornamelijk leidt tot neutropenie (G3: 24,3% en G4: 27,8% bij monotherapie), reversibel binnen 5 tot 7 dagen en niet-cumulatief in de loop van de tijd, anemie (G3-4: 7,4% bij monotherapie).</p> <p><u>Vaak</u> Trombocytopenie (G3-4: 2,5%) kan optreden, maar is zelden ernstig.</p> <p><u>Niet bekend</u> Febriële neutropenie, pancytopenie.</p>
<p>Immuunsysteemaandoeningen</p>	<p><u>Vaak</u> Allergische reacties (huidreacties, respiratoire reacties).</p> <p><u>Niet bekend</u> Systemische allergische reacties (anafylactische reactie of shock, anafylactoïde reactie, angio-oedeem).</p>
<p>Endocriene aandoeningen</p>	<p><u>Niet bekend</u> Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).</p>
<p>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</p>	<p><u>Zelden</u> Ernstige hyponatriëmie.</p> <p><u>Niet bekend</u> Anorexie.</p>
<p>Zenuwstelselaandoeningen</p>	<p><u>Zeer vaak</u> Neurologische stoornissen (G3: 2,6%; G4: 0,1%), waaronder verlies van diepe-peesreflexen. Zwakte van de onderste ledematen is gemeld na een langdurige chemotherapie.</p> <p><u>Soms</u> Ernstige paresthesie met sensorische en motorische symptomen.</p> <p>Deze bijwerkingen zijn meestal omkeerbaar.</p> <p><u>Zeer zelden</u> Syndroom van Guillain-Barré.</p> <p><u>Niet bekend</u> Hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, posterieur reversibel encefalopathiesyndroom.</p>
<p>Hartaandoeningen</p>	<p><u>Zelden</u> Ischemische hartziekte zoals angina pectoris, tijdelijke afwijkingen in het electrocardiogram, myocardinfarct dat soms fataal is.</p> <p><u>Zeer zelden</u> Tachycardie, palpitate en hartritmestoornissen.</p> <p><u>Niet bekend</u> Hartfalen.</p>
<p>Bloedvataandoeningen</p>	<p><u>Soms</u> Hypotensie, hypertensie, opvliegers en perifeer koud</p>

	<p>gevoel.</p> <p><u>Zelden</u> Ernstige hypotensie, collaps.</p>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<p><u>Soms</u> Dyspneu en bronchospasme kunnen optreden bij behandeling met vinorelbine, net als bij andere vinca-alkaloïden.</p> <p><u>Zelden</u> Interstitiële longziekte, soms met fatale afloop, is gemeld.</p> <p><u>Zeer zelden</u> Respiratoire insufficiëntie.</p> <p><u>Niet bekend</u> Hoesten (G1-2), longembolie, ‘acute respiratory distress’-syndroom soms fataal.</p>
Maagdarmsstelselaandoeningen	<p><u>Zeer vaak</u> Obstipatie is het belangrijkste symptoom (G3-4: 2,7%), dat in zelden voorkomende gevallen ontwikkelt tot paralytische ileus met vinorelbine als enkelvoudig middel (G3-4: 4,1%) en met de combinatie van vinorelbine en andere chemotherapeutische middelen. Misselijkheid en braken (G1-2: 30,4%), G3-4: 2,2% bij monotherapie; behandeling met anti-emetica kan deze percentages verlagen), stomatitis (G1-4: 15% bij monotherapie), oesofagitis.</p> <p><u>Vaak</u> Diarree (doorgaans mild tot matig-ernstig).</p> <p><u>Zelden</u> Paralytische ileus; behandeling kan worden hervat na herstel van normale ontlasting, pancreatitis.</p> <p><u>Niet bekend</u> Gastro-intestinale bloeding, ernstige diarree, buikpijn.</p>
Lever- en galaandoeningen	<p><u>Zeer vaak</u> Tijdelijke verhogingen van leverfunctietestwaarden (G1-2) zonder klinische symptomen zijn gemeld (totale bilirubine verhoogd, alkalische fosfatase verhoogd, aspartaat-aminotransferase verhoogd bij 27,6%, alanine-aminotransferase verhoogd bij 29,3%).</p>
Huid- en onderhuidaandoeningen	<p><u>Zeer vaak</u> Alopecia, doorgaans mild van aard (G3-4: 4,1% bij monotherapie).</p> <p><u>Zelden</u> Gegeneraliseerde cutane reacties.</p> <p><u>Niet bekend</u> Palmair-plantair erythrodyesthesiesyndroom, huidhyperpigmentatie (‘serpentine supraveneous hyperpigmentation’).</p>
Skeletspierstelsel- en	<p><u>Vaak</u></p>

bindweefselaandoeningen	Myalgie, artralgie, kaakpijn.
Nier- en urinewegaandoeningen	<u>Vaak</u> Creatinine verhoogd.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Zeer vaak</u> Asthenie, vermoeidheid, koorts, pijn op verschillende plaatsen waaronder borstpijn en pijn op de plaats van de tumor. Reacties op de injectieplaats, mogelijk in de vorm van erytheem, brandende pijn, aderverkleuring en lokale flebitis (G3-4: 3,7% met vinorelbine als enkelvoudig chemotherapeutisch middel). <u>Zelden</u> Necrose op de plaats van de injectie (een juiste positionering van de intraveneuze naald of katheter en bolusinjectie gevolgd door overvloedig spoelen van de ader kunnen deze effecten beperken). <u>Niet bekend</u> Rillingen (G1-2).
Onderzoeken	<u>Niet bekend</u> Gewichtsverlies.

Voor de orale formulering van vinorelbine werden de volgende aanvullende bijwerkingen gemeld: smaakstoornis, visuele beperking, slapeloosheid, dysfagie, gewichtstoename, dysurie en andere urogenitale symptomen.

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

Gevalen van accidentele acute overdosering bij mensen zijn gemeld: Zulke gevallen kunnen leiden tot beenmerghypoplasië en gaan soms gepaard met infectie, koorts en paralytische ileus. Ondersteunende behandeling, bijvoorbeeld bloedtransfusie, groeifactoren of breed spectrum-antibiotica, wordt normaal op basis van het oordeel van de arts ingesteld. Er is geen antidotum bekend.

Omdat er geen specifiek antidotum is tegen de overdosering van intraveneus gegeven vinorelbine, zijn symptomatische maatregelen in geval van overdosering noodzakelijk, bijvoorbeeld:

- Continue controle van de vitale functies en nauwgezette monitoring van de patiënt.
- Dagelijkse bloedtellingen om de eventuele noodzaak van bloedtransfusies en/of groeifactoren te bepalen, om te bepalen of intensieve zorg noodzakelijk is en om het risico van infecties tot een minimum te beperken.
- Maatregelen ter preventie of behandeling van paralytische ileus.
- Controle van het circulatiesysteem en van de leverfunctie.
- Behandeling met breed spectrum-antibiotica kan noodzakelijk zijn in geval van complicaties ten gevolge van infecties. In geval van paralytische ileus kan decompressie met een sonde noodzakelijk zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische en immunomodulerende middelen, vinca-alkaloïden
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.

Werkingsmechanisme

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.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van vinorelbine bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Klinische gegevens uit twee fase II-onderzoeken met één onderzoeksarm hebben geen klinische activiteit van betekenis aangetoond. In deze onderzoeken werd intraveneus vinorelbine gebruikt bij 33 en 46 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. Het toxiciteitsprofiel was ongeveer gelijk aan het profiel dat bij volwassen patiënten is gerapporteerd (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

De werkzame stof wordt door het hele lichaam gedistribueerd, met een distributievolume van 25,4 - 40,1 l/kg. De penetratie van vinorelbine in longweefsel was significant bij een verhouding van weefselconcentratie/plasmaconcentratie groter dan 300, in een onderzoek waarin chirurgische biopsies werden onderzocht. Er is matige binding aan plasma-eiwitten (13,5%), maar een sterke binding aan bloedplaatjes (78%). Er is lineaire farmacokinetiek aangetoond voor intraveneus toegediende vinorelbine tot een dosis van 45 mg/m².

Biotransformatie

Vinorelbine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 van cytochroom P450. Alle metabolieten zijn geïdentificeerd en geen enkele is actief, met uitzondering van 4-O-desacetylvinorelbine, de belangrijkste metaboliet in het bloed.

Eliminatie

Na intraveneuze bolusinjectie of infusie bij patiënten verloopt de eliminatiecurve van de plasmaconcentratie van vinorelbine kenmerkend volgens drie exponentiële fasen. De terminale eliminatiefase reflecteert een lange halfwaardetijd van meer dan 40 uur. De totale klaring van vinorelbine is hoog (0,97-1,26 l/u/kg).

De renale eliminatie is laag (< 20% van de dosis). Lage concentraties desacetylvinorelbine zijn bij mensen teruggevonden, maar vinorelbine wordt voornamelijk als de onveranderde verbinding in urine teruggevonden. Eliminatie van de werkzame stof verloopt voornamelijk via het galkanaal in de vorm van de metabolieten en voornamelijk van onveranderd vinorelbine.

Nierfunctiestoornis

Het effect van disfunctie van de nieren op de beschikbaarheid van vinorelbine is niet onderzocht, maar dosisverlaging is niet geïndiceerd vanwege de geringe mate van renale uitscheiding.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met levermetastasen was de gemiddelde klaring van vinorelbine alleen veranderd wanneer meer dan 75% van de lever was aangetast. Bij 6 kankerpatiënten met matige disfunctie van de lever

(bilirubine $\leq 2 \times$ ULN en aminotransferases $\leq 5 \times$ ULN) die werden behandeld met maximaal 25 mg/m², en bij 8 kankerpatiënten met ernstige dysfunctie van de lever (bilirubine $> 2 \times$ ULN en/of aminotransferases $> 5 \times$ ULN) die werden behandeld met maximaal 20 mg/m², was de gemiddelde totale klaring in de twee groepen ongeveer gelijk aan die bij patiënten met een normale leverfunctie. Deze gegevens zijn echter mogelijk niet representatief voor patiënten met een verminderde capaciteit voor het elimineren van de werkzame stof via de lever, daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis en is nauwgezette monitoring van hematologische parameters vereist (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Ouderen

Een onderzoek, uitgevoerd door de innovator, met vinorelbine in oudere patiënten (≥ 70 jaar) met NSCLC, heeft aangetoond dat de farmacokinetiek van vinorelbine niet wordt beïnvloed door de leeftijd. Aangezien oudere patiënten echter kwetsbaar zijn, is voorzichtigheid geboden bij het verhogen van de dosis vinorelbine (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De beperkende toxiciteit is bij dieren beenmergdepressie. In dieronderzoek induceerde vinorelbine aneuploidie en polyploidie.

Er kan worden aangenomen dat vinorelbine ook genotoxische effecten bij mensen kan veroorzaken (inductie van aneuploidie en polyploidie).

De resultaten van onderzoek naar carcinogeen potentieel bij muizen en ratten waren negatief, maar er zijn alleen lage doses onderzocht.

In onderzoek naar reproductietoxiciteit bij dieren zijn effecten waargenomen bij subtherapeutische doses. Er is embryo en foetotoxiciteit gezien, bijvoorbeeld intra-uteriene groeiretardatie en vertraagde ossificatie. Teratogeniciteit (fusie van de wervels, ontbrekende ribben) is waargenomen bij maternaal toxische doses. Daarnaast waren de spermatogenese en de uitscheiding door prostaat en zaadblaasjes verminderd, maar de vruchtbaarheid van ratten was niet afgenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

- Navirel 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie mag niet gemengd worden met basische oplossingen (risico van precipitatie).
- Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

In ongeopende verpakking: 3 jaar.

Na opening en verdunning:

Het product moet onmiddellijk na opening en verdunning worden gebruikt. Uitsluitend voor éénmalig gebruik.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond voor 24 uur bij temperaturen van 2-8 °C en 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de voorwaarden vóór het gebruik

onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer dan 24 uur bij 28 °C moeten zijn, tenzij de opening en verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden hebben plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons van type I-glas, met fluoropolymeer gecoate bromobutylrubberen stoppen en aluminium doppen.

Verpakkingensgrootten: 1 ml of 5 ml concentraat in verpakkingen van 1 of 10 injectieflacons. Ook verkrijgbaar in multiverpakkingen met 10 verpakkingen die elk 1 injectieflacon bevatten. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingensgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De bereiding en toediening van vinorelbine mag uitsluitend worden uitgevoerd door hierin getrainde medewerkers. Er moeten een geschikte veiligheidsbril, wegwerphandschoenen, gezichtsmasker en wegwerpkleding worden gedragen. Gemorst en gelekt materiaal moet worden opgeveegd. Elke aanraking met de ogen moet strikt worden vermeden. Als de oplossing toch in aanraking komt met de ogen, moeten deze onmiddellijk met een ruime hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing worden gespoeld.

Na de bereiding moeten alle oppervlakken die blootgesteld zijn geweest grondig worden gereinigd en moeten de handen en het gezicht worden gewassen.

Er zijn geen onverenigbaarheden tussen de inhoud en de container voor Navirel 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie en een neutrale glazen fles, een zak van PVC, of een zak of infusieset van vinylacetaat met slangen van PVC.

Het wordt aangeraden om vinorelbine toe te dienen als infusie over een periode van 6-10 minuten na verdunning in 20-50 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of in 5% (w/v) glucose oplossing voor injectie.

Na toediening moet de ader grondig worden doorgespoeld met ten minste 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing.

Vinorelbine moet beslist uitsluitend intraveneus worden toegediend: het is zeer belangrijk om te verzekeren dat de canule nauwkeurig in de ader is geplaatst voordat de infusie met vinorelbine wordt gestart. Indien tijdens de toediening extravasatie van het geneesmiddel in het omringende weefsel plaatsvindt, kan aanzienlijke lokale irritatie optreden. In dat geval moet de toediening onmiddellijk worden gestopt en de ader worden doorgespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing. De resterende dosis dient in een andere ader te worden toegediend.

Daarnaast ondersteunen gepubliceerde gegevens het gebruik van een behandeling met hyaluronidase en droge warmte in geval van extravasatie. Het wordt aangeraden om een plastisch chirurg te raadplegen in een vroeg stadium van necrose of compartimentsyndroom, bij aanhoudende of toenemende pijn of wanneer conservatieve behandeling ontoereikend is.

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

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

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Duitsland
Telefoon: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

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

RVG 32833

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 februari 2006
Datum van laatste verlenging: 14 maart 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.2 en 6.6: 3 oktober 2024