

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VINBLASTINE TEVA 1 mg/ml oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 10 ml injectieflacon bevat 10 mg vinblastinesulfaat.

1 ml oplossing voor injectie bevat 1 mg vinblastinesulfaat.

Hulpstof met bekend effect:

Een 10 ml injectieflacon bevat 90 mg natriumchloride (overeenkomend met 35 mg natrium).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Vinblastine Teva is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.
Osmolariteit 286 mOsm/l; pH 3,5 – 5,5

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vinblastinesulfaat kan soms als monotherapie maar meestal in combinatie met andere cytostatica en/of radiotherapie bij de volgende maligniteiten worden toegediend:

- maligne non-Hodgkinlymfomen
- ziekte van Hodgkin
- gevorderde testiscarcinomen
- terugkerende of metastatische borstkanker (wanneer op anthracycline gebaseerde behandelingen niet zijn aangeslagen)
- histiocytose van de Langerhanscellen (histiocytose X)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit product is uitsluitend voor intraveneus gebruik. Het mag alleen worden toegediend door personen die ervaring hebben met het toedienen van vinblastinesulfaat.

FATAAL INDIEN TOEGEDIEND VIA ANDERE WEGEN. ALLEEN VOOR INTRAVENEUS GEBRUIK.

In geval van verkeerde toediening via intrathecale weg, zie rubriek 4.4.

Voor instructies met betrekking tot gebruik/manipulatie van het product, zie rubriek 6.6.

Voorafgaand aan iedere toediening is controle van het aantal neutrofielen noodzakelijk.

Dosering

Startdosering

Volwassenen:

Het is verstandig de behandeling te beginnen met een eenmalige dosis van 0,1 mg/kg (of 3,7 mg/m²) i.v. eenmaal per week, gevolgd door de verrichting van een leukocytentelling om de gevoeligheid van de patiënt voor het middel vast te stellen.

Pediatische patiënten:

Het is verstandig de behandeling te beginnen met een eenmalige dosis van 2,5 mg/m² i.v., gevolgd door een leukocytentelling om de gevoeligheid van de patiënt voor het middel vast te stellen.

Onderhoudsdosering

De leukopenie als reactie op vinblastinesulfaat is variabel. Daarom wordt aangeraden het middel niet vaker te geven dan eens per zeven dagen. Dagelijks gebruik van lage doses vinblastine sulfaat wordt niet aanbevolen, zelfs niet wanneer de totale wekelijkse dosis hetzelfde is als de aanbevolen dosis, aangezien de frequentie en ernst van toxiciteit kunnen toenemen. De startdosis kan wekelijks verhoogd worden met 0,05 mg/kg (of 1,8 mg/m²) voor volwassenen en 1,25 mg/m² voor kinderen. De gebruikelijke dosis bedraagt 5,5-7,5 mg/m² met een gemiddelde dosis van 0,15 tot 0,2 mg/kg of 4 tot 6 mg/m² bij volwassenen. De dosis niet verder verhogen na het bereiken van deze maximale dosis, die het aantal leukocyten verlaagt tot ca. 3.000/mm³. Bij sommige patiënten kan 0,1 mg/kg (of 3,7 mg/m²) reeds leukopenie geven, anderen vereisen meer dan 0,3 mg/kg (of 11,1 mg/m²) en zeer zelden is 0,5 mg/kg (18,5 mg/m²) nodig. Voor de meeste patiënten zal de weekdosis echter liggen tussen 0,15 en 0,2 mg/kg. Wanneer de dosis vinblastinesulfaat die bovengenoemde leukopenie zal geven, is vastgesteld, dient met wekelijkse tussenpozen een hoeveelheid gelijk aan de voorgaande dosis in het schema te worden toegediend als onderhoudsdosis. Zo krijgt de patiënt de maximale dosis die geen leukopenie veroorzaakt. De maximale dosis is 0,5 mg/kg (of 18,5 mg/m²) voor volwassenen. De gebruikelijke dosering voor kinderen is 7,5 mg/m², als monotherapie is 12,5 mg/m² gegeven.

Een volgende dosis vinblastinesulfaat mag pas worden gegeven wanneer het aantal leukocyten tot minstens 4.000/mm³ is gestegen, ook indien het dosisinterval van zeven dagen reeds is verstreken. In sommige gevallen kan de oncolytische activiteit al vóór het leukopenische effect merkbaar worden. Is dit het geval, dan is er geen noodzaak om de volgende dosis te verhogen. Onderhoudstherapie met onbepaalde duur dient te bestaan uit de maximale dosis die op poliklinische basis eens per zeven tot veertien dagen kan worden toegediend zonder het aantal leukocyten tot een gevaarlijk niveau te verlagen.

Dosering bij leverfunctiestoornissen

Wanneer de leverfunctie is verstoord op de eerste dag van de behandeling, dan is de dosis vinblastinesulfaat 100% met een bilirubineconcentratie < 25 µmol/l (of < 1,5 mg/dl), 50% wanneer deze 25-50 µmol/l (of 1,5 – 3,0 mg/dl) is. Vinblastinesulfaat mag niet worden toegediend wanneer bilirubine > 50 µmol/l (of > 3 mg/dl) is.

Dosering bij nierfunctiestoornissen

Omdat metabolisme en excretie primair hepatisch verlopen, wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Combinatietherapie

In combinatieschema's kunnen de doses en frequenties afwijken van de hierboven genoemde wekelijkse standaarddosis. Voor de juiste dosis in de combinatieschema's wordt verwezen naar de actuele medische literatuur.

Wijze van toediening

Vinblastine Teva dient alleen intraveneus te worden toegediend en dient niet intramusculair, subcutaan of intrathecaal te worden toegediend.

Intrathecale toediening heeft fatale neurotoxiciteit tot gevolg en is derhalve gecontra-indiceerd.

De benodigde dosis Vinblastine Teva kan ofwel in de slang van een lopend intraveneus infuus worden ingespoten of rechtstreeks in de ader. Laatstgenoemde wijze van toediening is in het bijzonder geschikt voor ambulante behandeling van de patiënt. De injectie kan in ongeveer 1 minuut worden voltooid, mits er zorg voor wordt gedragen dat de naald goed in de ader is geplaatst en dat geen vinblastinesulfaat buiten de aders wordt gespoten, waardoor cellulitis of flebitis veroorzaakt kunnen worden. Om te voorkomen dat vinblastinesulfaat extravasculair terechtkomt, wordt aangeraden de naald en spuit eerst te spoelen met veneus bloed alvorens de naald terug te trekken. Wanneer extravasatie optreedt, dient het injecteren direct gestopt te worden en dient de overgebleven hoeveelheid van de dosis in een andere ader ingespoten te worden. Vinblastinesulfaat mag niet verdund worden met grote hoeveelheden oplossing (bv. 100 tot 250 ml) en mag niet toegediend worden als een traag infuus (30 tot 60 minuten of langer), want dit kan het risico op irritatie verhogen. In verband met de verhoogde kans op trombose wordt afgeraden Vinblastine Teva toe te dienen in een extremiteit waarin de circulatie belemmerd is of neiging tot obstructie bestaat door compressie of invasie van de tumor, flebitis of varices.

Indien gereconstitueerd vinblastinesulfaat wordt afgeleverd in een andere verpakking dan de oorspronkelijk glazen injectieflacon, bijvoorbeeld in een injectiespuit, dan moet worden afgeleverd in een omverpakking met het opschrift: "uitsluitend voor intraveneuze toediening".

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere vinca-alkaloïden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Leukopenie, niet gerelateerd aan de tumor
- Ernstige ongecontroleerde infectie. Dergelijke infecties moeten eerst onder controle worden gebracht met antiseptica of antibiotica alvorens vinblastinesulfaat toe te dienen
- Intrathecale toediening van Vinblastine Teva.
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het geneesmiddel mag slechts worden gebruikt onder strikt toezicht van een in gebruik van oncolytica gespecialiseerde arts, bij voorkeur in ziekenhuizen waar men ervaring heeft met dergelijke therapieën.

Injectiespuiten die dit product bevatten dienen de volgende tekst te dragen: **"FATAAL INDIEN TOEGEDIEND VIA ANDERE WEGEN. ALLEEN VOOR INTRAVENEUS GEBRUIK."**

Injectiespuiten die dit product bevatten en niet voor direct gebruik zijn, dienen te worden verpakt in een omverpakking met de tekst **"VERWIJDER DE OMVERPAKKING NIET TOT HET MOMENT VAN INJECTIE. FATAAL INDIEN TOEGEDIEND VIA ANDERE WEGEN. ALLEEN VOOR INTRAVENEUS GEBRUIK."**

Vinblastine Teva mag uitsluitend intraveneus worden toegediend. Intrathecale toediening leidt tot fatale neurotoxiciteit.

Als er na de toediening van een dosis vinblastinesulfaat leukopenie optreedt met minder dan 2.000 leukocyten/mm³ moet bij de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd of de leukocyten vóór de volgende injectie zijn gestegen tot normale waarden. Na de behandeling met vinblastinesulfaat kan de dalwaarde van de granulocyten vijf tot tien dagen na de laatste behandeldag worden verwacht. Het herstel van de granulocytenwaarde verloopt hierna vrij snel en is doorgaans volledig binnen de volgende zeven tot veertien dagen. Patiënten met ulceraties van de huid, en cachectische of geriatrische patiënten zijn gevoeliger voor de effecten van de leukopenie die door vinblastinesulfaat ontstaat. Het gebruik van vinblastinesulfaat bij deze patiënten wordt daarom sterk ontraden. Bij patiënten met infiltratie van tumorcellen in het beenmerg kan na toediening van vinblastinesulfaat een ernstiger beenmergsuppressie optreden.

Hoewel de trombocytenwaarde meestal niet significant daalt door een behandeling met vinblastine kunnen patiënten bij wie de beenmergfunctie kort tevoren door bestraling of het gebruik van andere oncolytica is verminderd trombocytopenie krijgen (minder dan 150.000 trombocyten/mm³). Wanneer er voorheen geen andere chemotherapie of bestraling is toegepast komt een daling van de trombocyten beneden het niveau van 150.000/mm³ zelden voor, zelfs als vinblastinesulfaat een aanzienlijke granulocytopenie zou veroorzaken. Doorgaans treedt er binnen enkele dagen een snel herstel van de trombocytopenie op.

Het effect van vinblastinesulfaat op de waarden van rode bloedcellen en hemoglobine is doorgaans onbelangrijk wanneer andere behandelingen het beeld niet compliceren.

Stomatitis en neurotoxiciteit kunnen invaliderend zijn, hoewel ze niet vaak voorkomen of blijvend zijn.

Langdurig dagelijks gebruik van lage doses vinblastinesulfaat wordt niet aanbevolen, zelfs niet wanneer de totale wekelijkse dosis gelijk is aan de aanbevolen dosis. Het is van groot belang om het voorgeschreven doseringsschema nauwkeurig op te volgen. Als gedurende lange tijd hoeveelheden worden voorgeschreven die gelijk zijn aan een veelvoud van de voorgeschreven wekelijkse dosis, verdeeld over zeven dagen, ontstaan convulsies, evenals ernstige en blijvende schade aan het centraal zenuwstelsel en zelfs de dood.

Zowel vrouwen als mannen moeten tijdens en tot 6 maanden na afloop van de behandeling anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over carcinogeniteit voor de mens van vinblastine sulfaat zelf, hoewel sommige patiënten leukemie hebben gekregen na bestraling en toediening van vinblastinesulfaat in combinatie met alkylerende middelen. Hoewel er vooralsnog geen enkele aanwijzing is voor mutageniteit van vinblastinesulfaat is, zoals bij alle cytostatica, voorzichtigheid geboden bij het gebruik van vinblastinesulfaat.

Na toediening van vinca-alkaloïden zijn gevallen van acute dyspnoe en ernstige bronchospasmen voorgekomen. Deze reacties treden vaker op wanneer vinblastinesulfaat wordt gecombineerd met mitomycine C. Een agressieve behandeling kan noodzakelijk zijn, vooral bij een voorgeschiedenis van pulmonaire disfunctie. Deze reacties kunnen enkele minuten tot verscheidene uren na de injectie met vinblastinesulfaat optreden, en tot 2 weken na de toediening van mitomycine voorkomen. Na behandeling met bronchodilatoren, corticosteroiden en zuurstof herstellen de meeste patiënten volledig. Een aantal patiënten ontwikkelde echter progressieve dyspnoe, waardoor chronisch gebruik van corticosteroiden noodzakelijk was. Vinblastinesulfaat mag niet opnieuw worden toegediend (zie ook rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie, omdat de uitscheiding waarschijnlijk zal vertragen en de dosis zal moeten worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ischemische hartziekte.

Dit geneesmiddel wordt in het algemeen niet aanbevolen in combinatie met levende verzwakte vaccins, fenytoïne en itraconazol (zie rubriek 4.5).

Zorgvuldige controle van het perifere zenuwstelsel wordt aanbevolen om zonodig de dosis te kunnen aanpassen.

Er kan een verhoging van de serumwaarden van urinezuur optreden tijdens het begin van de remissie bij lymfoom; daarom moeten de serumwaarden van urinezuur gecontroleerd of passende maatregelen genomen worden.

Intensieve blootstelling aan zonlicht moet tijdens de behandeling met vinblastinesulfaat worden vermeden.

Er moeten voorzorgen worden genomen om contact van vinblastinesulfaat met de ogen te vermijden.

Bij oudere patiënten kan de orthostatische hypotensie verergeren.

Wanneer er een onvoldoende uitscheiding van ADH wordt vermoed moeten de serumwaarden van de elektrolyten en de vochtbalans worden gecontroleerd.

Als bijwerking van vinblastinesulfaat kan obstipatie optreden, die goed reageert op de gebruikelijke maatregelen zoals klysma's en laxeermiddelen. De obstipatie kan zich voordoen als impactie van het bovenste colon, en bij lichamelijk onderzoek kan het rectum leeg zijn. Voor het aantonen van deze aandoening kan een buikoverzichtsfoto nuttig zijn. Voor patiënten die hoge doses vinblastinesulfaat krijgen wordt regelmatige profylaxe tegen obstipatie aangeraden.

Voorzorgen bij toedienen en reconstitutie

Bij morsen tijdens oplossen en/of toedienen bestaat de kans op beschadiging van de huid en de cornea. In dergelijke gevallen dient direct gespoeld te worden met veel water. Tijdens de bereiding en toediening dienen de geëigende voorzorgen genomen te worden voor het omgaan met cytostatica, zoals het gebruik van beschermende handschoenen, een mondkapje en een veiligheidsbril.

Extravasatie moet worden vermeden. Ingeval van diffusie in het omgevende weefsel tijdens intraveneuze toediening kan dit aanzienlijke weefselirritatie veroorzaken. De injectie onmiddellijk afbreken en het eventueel resterende gedeelte van de dosis vervolgens in een andere ader injecteren.

Lokale injectie van hyaluronidase en toepassing van matige warmte op het gebied waar de extravasatie plaatsvond zijn toegepast om het middel te dispergeren en het ongemak en de mogelijkheid van cellulitis en flebitis zoveel mogelijk te beperken.

Intrathecale toediening van Vinblastine Teva heeft fatale neurotoxiciteit tot gevolg.

Indien Vinblastine Teva **per ongeluk** intrathecaal wordt toegediend, wordt deze behandeling aangeraden. In één geval kon de progressieve paralyse bij een volwassene, die het verwante vincristinesulfaat intrathecaal kreeg toegediend, worden gestuit met de volgende behandeling. De behandeling dient direct te worden gestart:

1. Lumbaal werd, zoveel als uit het oogpunt van veiligheid mogelijk, spinale vloeistof verwijderd.
2. De subarachnoidale ruimte werd gespoeld met Ringerlactaatoplossing door continue infusie door een katheter in een cerebrale laterale ventrikel met een snelheid van 150 ml per uur. De vloeistof werd verwijderd door een lumbale toegang.
3. Zodra dit beschikbaar kwam werd 25 ml recent ingevroren plasma verdund in 1 liter Ringerlactaatoplossing en werd de verdunning geïnfundeed door de cerebrale ventriculaire katheter met een snelheid van 75 ml per uur. De vloeistof werd weer verwijderd door de lumbale toegang. De infusiesnelheid werd zo aangepast dat een eiwitpiegel van 150 mg/ml werd gehandhaafd in de spinale vloeistof. De behandeling vanaf stap 3 werd nu herhaald met nog eens een liter verdund recent ingevroren plasma.

4. 10 g glutaminezuur werd in 24 uur intraveneus gegeven gevolgd door 500 mg oraal 3 keer per dag gedurende 1 maand of totdat de neurologische disfunctie stabiliseerde. De rol van glutaminezuur in deze behandeling is niet duidelijk. Glutaminezuur is mogelijk niet essentieel.
5. Folinezuur werd intraveneus toegediend als een 100 mg bolus en vervolgens door infusie met een snelheid van 25 mg/uur gedurende 24 uur, gevolgd door bolusdoseringen van 25 mg om de 6 uur gedurende een week.
Pyridoxine werd gegeven met een dosis van 50 mg om de 8 uur door middel van een 30 minuten durende intraveneuze infusie. Hun rol in de afname van neurotoxiciteit is onduidelijk.

Hulpstoffen

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 35 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,8 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vanwege de toegenomen kans op trombose bij tumorziekten worden vaak antistollingsmiddelen gegeven. De grote intra-individuele variabiliteit van de stollingstoestand tijdens ziekten en de mogelijke interactie tussen orale anticoagulantia en chemotherapie tegen kanker vereisen een frequentere controle van de INR (International Normalised Ratio) als wordt besloten de patiënt met orale anticoagulantia te behandelen.

De combinatie van vinblastinesulfaat met andere myelotoxische of neurotoxische middelen of met bestraling van grotere oppervlakken verhoogt het risico van toxiciteit. Als chemotherapie wordt gegeven in combinatie met bestraling via invalshoeken die o.a. de lever beslaan, moet het gebruik van vinblastinesulfaat worden uitgesteld tot de radiotherapie is afgerond.

Vinblastine moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen nemen, waarvan bekend is dat deze via iso-enzymen van het hepatische cytochroom CYP3A geneesmiddelmetabolisme remmen, of bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Gelijktijdig toedienen van vinblastinesulfaat met een remmer van deze metabole route kan een eerder optreden en/of toegenomen ernst van bijwerkingen veroorzaken.

Het gelijktijdig oraal of intraveneus gebruik van digitoxine en combinaties van chemotherapeutica waaronder vinblastinesulfaat kan leiden tot verlaagde bloedspiegels van digitoxine, waardoor de werkzaamheid van digitoxine wordt verminderd.

Het gelijktijdig oraal of intraveneus gebruik van fenytoïne en combinaties van chemotherapeutica inclusief vinblastinesulfaat kan leiden tot verlaagde bloedspiegels van fenytoïne en tot een grotere aanvalsfrequentie. De dosisaanpassing van fenytoïne dient te geschieden op geleide van de bloedspiegel. De bijdrage van vinblastinesulfaat aan deze interactie is niet duidelijk. De interactie is mogelijk het gevolg van een verminderde absorptie van fenytoïne en een toename in de metabolisatie- en eliminatiesnelheid.

Van de combinatie vinblastinesulfaat en mitomycine C is ernstige, soms irreversibele pulmonaire toxiciteit beschreven, vooral in reeds beschadigd weefsel (zie rubriek 4.4). Vinblastinesulfaat kan in combinatie met mitomycine leiden tot acute ademnood en longinfiltratie. Er zijn gevallen van ademnood met interstitiële longinfiltraten gemeld bij patiënten die werden behandeld met vinblastinesulfaat, mitomycine en progesteron (MVP).

Er is melding gemaakt van hogere plasmaconcentraties vinblastinesulfaat als gevolg van gelijktijdige toediening van cisplatine.

Na gelijktijdige toediening van vinblastinesulfaat en bleomycine is melding gemaakt van het fenomeen van Raynaud en gangreen, en na een combinatiebehandeling met vinblastinesulfaat, bleomycine en cisplatine zijn andere vasculaire bijwerkingen (zoals myocardinfarct en cerebrovasculair accident) beschreven.

De neurotoxiciteit van cisplatine of interferon en de cardiotoxiciteit van interferon kunnen door vinblastinesulfaat worden gepotentieerd.

Er kunnen zowel farmacodynamische als farmacokinetische interacties van vinblastinesulfaat met *andere cytostatica en immunosuppressiva* voorkomen, met een versterking van de therapeutische en toxische effecten.

Interactie met bestraling is ook mogelijk, tijdens en na radiotherapie.

Erythromycine kan de toxiciteit van vinblastinesulfaat verhogen.

Gelijktijdig gebruik van vinblastinesulfaat en itraconazol kan de kans op neurotoxiciteit of paralytische ileus vergroten.

De serumspiegels van anticonvulsiva kunnen worden verminderd door cytotoxische geneesmiddelen, o.a. vinblastinesulfaat.

Vinblastinesulfaat kan de cellulaire opname van *methotrexaat* bevorderen. Interacties tijdens de celcyclus tussen vinblastinesulfaat, *alkylerende middelen* en methotrexaat kunnen leiden tot een toename van het totale cytotoxische effect.

Patiënten die immunosuppressieve chemotherapie ondergaan mogen niet worden gevaccineerd met een levend vaccin vanwege de kans op systemische ziekten met mogelijk fatale afloop. Dit risico is verhoogd bij patiënten die al een verzwakte afweer hebben door hun onderliggende ziekte. Gebruik een inactief vaccin als dit voorhanden is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van vinblastinesulfaat tijdens de zwangerschap bij de mens. De farmacologische werking is een aanwijzing voor mogelijke schadelijke effecten tijdens de zwangerschap. Preklinisch onderzoek heeft genotoxiciteit, teratogeniciteit en andere reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Vinblastinesulfaat mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij hiervoor een duidelijke noodzaak aanwezig is.

Als behandeling met vinblastinesulfaat tijdens de zwangerschap absoluut noodzakelijk is of als zich tijdens de behandeling zwangerschap voordoet moet de patiënte worden ingelicht over de risico's voor het ongeboren kind, en onder zorgvuldige controle blijven. De mogelijkheid van consultatie met een geneticus moet worden overwogen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of vinblastinesulfaat in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vinblastinesulfaat is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding. Borstvoeding dient gestaakt te worden gedurende de behandeling met vinblastinesulfaat.

Contraceptie

Mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie toepassen tijdens en gedurende minstens 3 maanden maar bij voorkeur 6 maanden na de behandeling met vinblastinesulfaat.

Vruchtbaarheid

Vinblastinesulfaat kan bij zowel mannen als vrouwen de fertiliteit aantasten. Zoals bij veel geneesmiddelen ontbreekt informatie over de effecten van vinblastinesulfaat op de spermatogenese. Bij

de mens is aspermie beschreven. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst op een onderbreking van de celdeling in de metafase en op degeneratieve veranderingen in de kiemcellen (zie rubriek 5.3). Bij mannen en vrouwen is reversibele en irreversibele infertiliteit mogelijk na behandeling met vinblastinesulfaat. Amenorroe is voorgekomen bij een aantal patiënten die werden behandeld met vinblastinesulfaat in combinatie met andere geneesmiddelen. Vaak herstelden de mensen zich weer. Voorafgaand aan de behandeling met vinblastinesulfaat moeten mannen advies inwinnen over de conservering van sperma.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. Gezien de bijwerkingen moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat dit product de rijvaardigheid beïnvloedt.

4.8 Bijwerkingen

In het algemeen blijkt de frequentie van de bijwerkingen bij gebruik van vinblastinesulfaat samen te hangen met de gebruikte dosering. De meeste bijwerkingen houden doorgaans niet langer dan 24 uur aan.

Onderstaande bijwerkingen zijn ingedeeld volgens de volgende frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$),

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak

Leukopenie is de meest voorkomende bijwerking en is gewoonlijk de factor die de dosis begrenst.

Vaak

Anemie, trombocytopenie en myelosuppressie.

Niet bekend

Hemolytische anemie.

Endocriene aandoeningen

Zelden

SIADH, (syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon) is gemeld bij zowel de aanbevolen als hogere doseringen (zie ook rubriek 4.9).

Psychische stoornissen

Soms

Depressie

Niet bekend

Psychose.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak

Paresthesieën, uitval van diepe peesreflexen.

Zelden

Doof gevoel, perifere neuritis, hoofdpijn, convulsies, duizeligheid. Gevallen van CVA zijn gemeld bij patiënten die combinatiechemotherapie kregen van bleomycine en cisplatine en vinblastinesulfaat.

Niet bekend

Neurogene pijn (aan het gezicht en de kaak), perifere neuropathie, verlamming van de stembanden.

Oogaandoeningen

Frequentie niet bekend

Ernstige erosies van het epitheel met blefarospasme, zwelling van het ooglid en pre-auriculaire lymfeknopen na contact met de cornea.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden

Ototoxiciteit, vestibulaire en auditieve schade aan de achtste craniale zenuw. De verschijnselen zijn o.a. partiële of algehele doofheid, die tijdelijk of blijvend kan zijn, en problemen met het evenwicht met o.a. duizeligheid, nystagmus en vertigo.

Niet bekend

Tinnitus.

Hartaandoeningen

Zelden

Sinustachycardie, angina pectoris, AV-blok, aritmie.

Niet bekend

Gevallen van myocardinfarct zijn gemeld bij patiënten die combinatiechemotherapie kregen van bleomycine en cisplatine en vinblastinesulfaat.

Bloedvataandoeningen

Frequentie niet bekend

Incidenteel werden hypertensie en ernstige hypotensie waargenomen. Gevallen van Raynaud's fenomeen zijn gemeld bij patiënten die combinatiechemotherapie kregen van bleomycine en cisplatine en vinblastinesulfaat voor de behandeling van testistumoren.

Orthostatische hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms

Pharyngitis.

Na gebruik van vinca-alkaloïden is acuut optreden van kortademigheid (bronchospasmen) gemeld. Bij patiënten die gelijktijdig of voorheen met mitomycine C behandeld zijn kan enkele minuten of enkele uren na toediening van vinblastinesulfaat dyspnoe, rhonchi, infiltratieve afwijkingen en een gestoorde longfunctie optreden en kan nog tot 2 weken na de toediening van mitomycine-C optreden, berustend op pulmonale toxiciteit van deze combinatie. Beide middelen dienen dan onmiddellijk gestaakt te worden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak

Misselijkheid, braken.

Vaak

Obstipatie (zie rubriek 4.4), ileus, bloeding uit een oud ulcus pepticum, hemorrhagische enterocolitis, rectaal bloedverlies, anorexie en diarree.

Niet bekend

Stomatitis, maagpijn, buikpijn, gevoelige oorspeekselklieren.

Lever- en galaandoeningen

Frequentie niet bekend

Leverfibrose.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak

Haaruitval, deze is gewoonlijk niet totaal en in een aantal gevallen begint de haargroei weer tijdens de onderhoudstherapie.

Blaasvorming in de mond en op de huid is gemeld.

Niet bekend

Dermatitis, fototoxiciteit.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Frequentie niet bekend

Spieratrofie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Frequentie niet bekend

Urineretentie, trombotische microangiopathie met nierinsufficiëntie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Frequentie niet bekend

Verminderde fertiliteit, aspermie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms

Pijn op de plaats van de tumor, malaise.

Niet bekend

Zwakte, koorts, extravasatie in het subcutane weefsel tijdens intraveneuze injectie van vinblastinesulfaatoplossing kan leiden tot cellulitis, necrose en tromboflebitis, pijn op de injectieplaats met name na injectie in kleine aderen.

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

- **In België** via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/40 - B-1060 Brussel - Website: www.fagg.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be
- **in Luxemburg** via Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg - Website: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>.

4.9 Overdosering

Symptomen:

Overdosering met vinblastinesulfaat leidt tot verheviging van bijwerkingen (zie rubriek 4.8). De beenmergsuppressie bij leukemie kan meer uitgesproken zijn. Bovendien kan neurotoxiciteit (paresthesie, perifere neuropathie) worden waargenomen, gelijkaardig aan die bij vincristinesulfaat.

Behandeling

Er bestaat geen antidotum voor vinblastinesulfaat. Behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Stopzetting van de behandeling met vinblastinesulfaat wordt aanbevolen. Indien nodig dienen algemeen ondersteunende maatregelen te worden genomen en dient een bloedtransfusie plaats te vinden. In geval van overdosering wordt de volgende behandeling aanbevolen:

1. preventie van gevolgen van het "inappropriate ADH syndroom" door vochtbeperking en toediening van een diureticum dat inwerkt op de lis van Henle en de functie van de distale tubulus
2. toediening van anticonvulsivum
3. vloeibaar voedsel i.v.m. mogelijke ileus
4. cardiovasculaire monitoring
5. dagelijks hematologische bepalingen
6. foliumzuur lijkt in dierexperimenteel onderzoek een beschermend effect te hebben, waarbij het volgende schema gehanteerd kan worden:
100 mg i.v. elke 3 uur gedurende 48 uur en elke 6 uur de volgende 48 uur.

Hemodialyse blijkt niet effectief in verwijderen van het geneesmiddel.

Op basis van farmacokinetische gegevens kan verwacht worden dat te hoge spiegels gedurende ten minste 72 uur blijven bestaan.

Indien vinblastinesulfaat is doorgeslikt, kan een waterige brij met actieve kool via de mond worden gegeven samen met een laxeermiddel. Van het gebruik van cholestyramine in dit geval is nog geen melding gemaakt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oncolytica, vinca-alkaloïden en derivaten.

ATC-code: L01CA 01

Vinblastine behoort tot de vinca-alkaloïden, bindt aan tubuline en verstoort de microtubulaire functie door zowel polymerisatie te voorkomen als door depolymerisatie van gevormde microtubuli te induceren. Hierdoor wordt de normale reorganisatie van het microtubulenetwerk, dat nodig is voor interfase en mitose, verstoord. Naast een arrest in mitose lijken vinca-alkaloïden ook cytotoxisch te zijn voor niet-prolifererende cellen in de G1- en S-fase.

Hematologische effecten: tijdens een behandeling met vinblastinesulfaat kan men een leukopenie verwachten; het leukocytengetal is een belangrijke leidraad voor de therapie. In het algemeen zal de leukopenie uitgesprokener zijn en langer duren naarmate de toegediende dosis groter is.

Na instelling van de therapie met vinblastine zal het leukocytengetal naar verwachting 5-10 dagen na de laatste dag van de medicatie het laagst zijn. Hierna herstelt het leukocytengetal zich tamelijk snel (binnen 7-14 dagen). Met de lagere doses voor onderhoudstherapie is leukopenie gewoonlijk geen probleem. Hoewel het aantal trombocyten door behandeling met vinblastinesulfaat gewoonlijk niet significant daalt, kan sporadisch wel een ernstige trombocytopenie optreden, hoewel minder frequent dan met andere cytostatica.

Bij patiënten met een beenmergremming door voorafgaande radiotherapie of behandeling met andere oncolytica kan een trombocytopenie (minder dan 200.000 trombocyten per mm³) optreden. Is tevoren geen radiotherapie of andere chemotherapie toegepast, dan daalt het aantal trombocyten zelden onder het niveau van 200.000 per mm³, zelfs wanneer vinblastinesulfaat een duidelijke leukopenie veroorzaakt. Een snel herstel van de trombocytopenie binnen een paar dagen is regel. Het effect van vinblastine op het erythrocytengetal en het HB-gehalte is gewoonlijk onbeduidend, mits een andere therapie het beeld niet compliceert.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Vinblastine heeft een groot distributievolume, dit kan 27,3 liter/kg bedragen. Studies bij ratten lieten zien dat de hoogste concentraties radioactiviteit 2 uur na injectie van gemerkte vinblastine werden gevonden in de longen, de lever, de milt en de nier. Vinblastine wordt in hoge mate gebonden aan serumeiwitten (>99%). Vinblastine wordt gemetaboliseerd tot het actieve deacetylvinblastine.

Vinblastine vertoont een afname van de serumconcentratie na snelle intraveneuze injectie in drie fasen (met een grote inter- en intra-individuele variatie):

- een zeer snelle steile daling in concentratie (alfafase, halfwaardetijd 4 minuten)
- een vrij korte middenperiode (betafase, halfwaardetijd 1,6 uur)
- de veel langer durende eindfase (gammafase, halfwaardetijd 25 uur met een spreiding van 17 – 31 uur)

Daar de belangrijkste excretieroute via de gal zou kunnen zijn, kan de toxiciteit van dit geneesmiddel verhoogd zijn bij gestoorde uitscheiding via de gal. Na injectie van gemerkte vinblastine bij patiënten werd 10% van de radioactiviteit teruggevonden in de faeces, 14% in de urine, terwijl de resterende radioactiviteit niet kon worden teruggevonden. De systemische klaring is 0,74 l/kg/uur.

Vinblastine passeert de bloedhersenbarrière slecht en komt niet in therapeutische concentraties voor in het CSV na intraveneuze toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierstudies met betrekking tot de reproductie zijn schadelijke effecten op de fertiliteit en embryotoxiciteit waargenomen. In chronische toxiciteitsstudies is onder meer remming van de spermatogenese en gastro-intestinale toxiciteit gezien. In diverse genotoxiciteitstesten is gebleken dat vinblastine chromosoomafwijkingen, micronuclei en polyploidie kan induceren. Vinblastine is mogelijk carcinogeen. Overige preklinische informatie voegt geen relevante informatie toe aan die in de klinische rubrieken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 6 uur bij kamertemperatuur (15-25°C) bij daglicht indien verdund tot een concentratie van 0,5 mg/ml in NaCl 0,9 % of glucose 5%. Vanuit microbiologisch oogpunt, dient het product na opening onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartijden en condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn normaliter niet langer dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij verdunnen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze type I glazen injectieflacon van 10 ml met broombutylrubberen stop met een witte aluminiumklikdop.

Elk doosje bevat één flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Toediening

Vinblastinesulfaat mag uitsluitend worden toegediend door of onder direct toezicht van een gekwalificeerde arts met ervaring in het gebruik van chemotherapeutica.

Bereiding

Chemotherapeutica mogen alleen voor toediening gereedgemaakt worden door vakkundig personeel dat is geoefend in het veilige gebruik van het preparaat.

De reconstitutie en het overbrengen in spuitjes mag uitsluitend worden uitgevoerd in de hiervoor bestemde ruimte.

Het personeel dat deze handelingen verricht moet doeltreffend beschermd zijn met kleding, handschoenen en een veiligheidsbril.

Zwanger personeel mag niet met cytotoxische middelen in contact komen.

Vinblastine Teva oplossing voor injectie kan worden verdund met 0,9% NaCl of 5% glucose tot een concentratie van 0,5 mg/ml en intraveneus worden toegediend. De oplossing moet vlak voor het gebruik worden klaargemaakt.

Vinblastine Teva oplossing voor injectie bevat geen conserveringsmiddel en is daarom alleen geschikt voor eenmalig gebruik.

Contaminatie

In geval van contact met de huid of ogen moet de betreffende plaats worden gewassen met overvloedige hoeveelheden water of fysiologische zoutoplossing. Er mag een verzachtende crème

worden gebruikt voor de behandeling van het tijdelijk steken van de huid. Als de ogen zijn aangedaan moet medisch advies worden ingewonnen.

Bij morsen moet het personeel handschoenen aantrekken en het gemorste materiaal opnemen met een spons die voor dit doel in de ruimte wordt bewaard. Spoel de plaats tweemaal met water. Doe de gemorste oplossing en de spons in een plastic zak en verzegel deze.

Ontlasting en braaksel moeten zorgvuldig worden opgeruimd.

Verwijdering

De spuiten, de injectieflacons, het absorberend materiaal, de oplossing en ander vervuild materiaal moeten in een zak van stevig plastic of in een stevige container worden gedaan en worden verbrand.

Ongebruikt product, beschadigde injectieflacons of vervuild afvalmateriaal moet in afvalcontainers worden gedaan die speciaal hiervoor zijn bedoeld, en worden vernietigd in overeenstemming met de lokale voorschriften.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B – 2610 WILRIJK

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

BE330416

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/12/2008.

Datum van laatste verlenging: 29/05/2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 04/2020

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2020