

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Navelbine 10 mg/1 ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie  
Navelbine 40 mg/4 ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie  
Navelbine 50 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Niet-kleincellig longcarcinoom.  
Gevorderde borstkanker.

Behandeling van patiënten met pijn ten gevolge van gevorderde en hormoonresistente prostaat­kanker, in combinatie met een behandeling met lage dosissen corticosteroïden, oraal toegediend.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Strikt intraveneus gebruik na aangepaste verdunning.  
De intrathecale toediening van Navelbine kan fataal zijn.  
Voor richtlijnen over gebruik en verwerking, zie rubriek 6.6.

Het wordt aanbevolen om de infusie van Navelbine toe te dienen in 6 tot 10 minuten na verdunning in 20 tot 50 ml natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of een 5% glucose-oplossing voor injectie.

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

#### - Niet-kleincellige longkanker en gevorderde borstkanker:

In monotherapie is de gebruikelijke dosering 25 tot 30 mg/m<sup>2</sup>, wekelijks toegediend.  
In polychemotherapie kan de gebruikelijke dosering gewoonlijk gehandhaafd

worden (25 tot 30 mg/m<sup>2</sup>) en de frequentie van toediening verlaagd worden, bijvoorbeeld: dag 1 en 5 iedere 3 weken of dag 1 en 8 iedere 3 weken.

**- Patiënten met pijn ten gevolge van gevorderde en hormoonresistente prostaatkanker:**

De gebruikelijke dosering is 30 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 en 8, iedere 3 weken, gecombineerd met dagelijkse lage dosissen corticosteroiden (bvb. hydrocortison 40 mg/dag).

**Toediening bij bejaarde personen:**

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

**Toediening bij patiënten met leverinsufficiëntie:**

De farmacokinetiek van Navelbine is niet gewijzigd bij patiënten met ernstige of matige leverinsufficiëntie. Als voorzorgsmaatregel is het echter aanbevolen om de dosis te verlagen tot 20 mg/m<sup>2</sup> en de hematologische parameters te controleren bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

**Toediening bij patiënten met nierinsufficiëntie:**

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

**Pediatrie patiënten:**

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

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor vinorelbine, voor andere vinca-alkaloïden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Aantal neutrofielen lager dan 1500/mm<sup>3</sup> of ernstige huidige of recente infectie (minder dan 2 weken geleden)
- Aantal plaatjes < 100000/mm<sup>3</sup>
- In associatie met het vaccin tegen gele koorts (zie rubriek 4.5)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

- Navelbine moet toegediend worden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van chemotherapie.

Aangezien de inhibitie van het hematopoëtisch systeem het voornaamste risico is dat gepaard gaat met Navelbine, moet de behandeling uitgevoerd worden onder strenge hematologische controle (bepaling van het hemoglobine gehalte, aantal leukocyten, neutrofielen en plaatjes op de dag van elke nieuwe toediening).

De limiterende toxiciteit is hoofdzakelijk neutropenie. Dit niet-cumulatief effect is het hoogst tussen de 7<sup>e</sup> en 14<sup>e</sup> dag na de toediening en is snel omkeerbaar, binnen de 5 à 7 dagen na het stoppen van de behandeling.

Als het aantal neutrofielen lager is dan 1500/mm<sup>3</sup> en/of als het aantal plaatjes lager is dan 100000/mm<sup>3</sup>, moet de toediening uitgesteld worden totdat deze parameters genormaliseerd zijn.

In geval van tekenen of symptomen die wijzen op een infectie, moet men ogenblikkelijk overgaan tot onderzoeken.

#### Voorzorgen bij gebruik

Speciale voorzorgen zijn aangewezen bij patiënten die een ischemische hartaandoening vertonen (zie rubriek 4.8).

De farmacokinetiek van Navelbine wordt niet gewijzigd in geval van matige of ernstige leverinsufficiëntie. Voor een dosisaanpassing bij deze patiëntengroep zie rubriek 4.2.

Aangezien de excretie via de nieren gering is, is het farmacokinetisch niet verantwoord om de dosis Navelbine te verlagen bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2.).

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

Dit product is specifiek tegenaangewezen met het gele koorts vaccin en zijn toediening met andere levende verzwakte vaccins wordt niet aanbevolen.

Voorzichtigheid is aanbevolen als Navelbine wordt gebruikt samen met krachtige remmers of inductoren van cytochroom CYP3A4 (zie rubriek 4.5 – Interacties specifiek voor vinorelbine). Bovendien is zijn gelijktijdig gebruik met fenytoïne (zoals met alle cytotoxische middelen) en met itraconazol (zoals met alle vinca-alkaloïden) niet aanbevolen.

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

Pulmonale toxiciteit is gemeld bij het gebruik van Navelbine, in intraveineuze farmaceutische vorm, waaronder ernstig acuut bronchospasme, interstitiële pneumonie en acuut respiratory distress syndroom (ARDS). De gemiddelde tijd tot het optreden van ARDS na toediening van vinorelbine is een week (interval van 3 - 8 dagen). De infusie moet onmiddellijk worden stopgezet bij patiënten die een onverklaarbare kortademigheid ontwikkelen of tekenen vertonen van een pulmonale toxiciteit.

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

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

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

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

##### Tegenaangewezen combinaties:

Vaccin tegen gele koorts: risico op algemene dodelijke vaccinatiesziekte (zie rubriek 4.3).

##### Af te raden combinaties:

Levende verzwakte vaccins (voor het vaccin tegen gele koorts, zie tegenaangewezen combinaties): Risico op algemene dodelijke vaccinatiesziekte.

Dit risico is groter bij personen die reeds een lagere weerstand hebben door de onderliggende ziekte.

Het is aanbevolen om een inactief vaccin te gebruiken wanneer het bestaat (poliomyelitis) (zie rubriek 4.4).

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

##### Combinaties waar rekening mee moet gehouden worden:

Ciclosporine, tacrolimus: Extreme immunodpressie met risico op lymfoproliferatie.

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

##### Af te raden combinatie:

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

##### Combinatie waar rekening mee moet gehouden worden:

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

De vinca-alkaloïden worden erkend als substraten van P glycoproteïne en aangezien specifieke studies ontbreken, moeten voorzorgsmaatregelen genomen worden bij de associatie van Navelbine met sterke modulators van deze membraantransporteur.

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

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

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

Er is geen wederzijdse farmacokinetische interactie bij de combinatie van Navelbine met cisplatine tijdens meerdere behandelingscycli. Echter, de incidentie van granulocytopenie verbonden aan het gebruik van Navelbine in combinatie met cisplatine is hoger dan deze tijdens een gebruik van navelbine als monotherapie.

Een verhoogde incidentie van graad 3/4 neutropenie werd gesuggereerd wanneer intraveneuze vinorelbine en lapatinib werden geassocieerd in een klinische fase I studie. In deze studie was de aanbevolen dosering van de intraveneuze vorm van vinorelbine in een 3-wekelijks schema op dag 1 en dag 8, 22,5 mg/m<sup>2</sup> in combinatie met dagelijks lapatinib 1000 mg. Dit soort combinatie moet met voorzichtigheid worden toegediend.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

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

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

### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

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

### Borstvoeding

De excretie van Navelbine in de moedermelk is niet bekend. De excretie van Navelbine in de moedermelk werd niet bestudeerd bij het dier. Een risico tijdens de borstvoeding kan niet uitgesloten worden. Bijgevolg moet de borstvoeding stopgezet worden voordat de behandeling met Navelbine wordt gestart (zie rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid

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

Voor elke behandeling is het aanbevolen om bewaring van het sperma te overwegen omwille van het risico op irreversibele onvruchtbaarheid als gevolg van de behandeling met vinorelbine.

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen die gerapporteerd werden als niet geïsoleerde gevallen, worden hieronder vermeld: ze worden geordend per orgaansysteem en per frequentie.

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

De bijwerkingen die het meest frequent gerapporteerd werden, zijn: beenmergdepressie met neutropenie, anemie, neurologische stoornissen, gastro-intestinale toxiciteit met misselijkheid, braken, stomatitis en constipatie, tijdelijke stijgingen van de leverenzymen, alopecia en lokale flebitis.

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

#### **Gedetailleerde informatie:**

De reacties worden beschreven volgens de WGO 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, virale of schimmelinfecties met verschillende lokalisaties (respiratoir, gastro-intestinaal, urinair, ...) met een lichte tot matige intensiteit en algemeen omkeerbaar na een aangepaste behandeling.

- Soms: - Ernstige sepsis met soms een falen van andere organen  
- Septicemie
- Zeer zelden: - Gecompliceerde en soms fatale septicemie
- Niet bekend: - Septische neutropenie  
- Neutropenische infectie G3-4

### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

- Zeer vaak: - Beenmergdepressie die vooral binnen de 5 tot 7 dagen omkeerbare en niet-cumulatieve neutropenie veroorzaakt (G3: 24,3%; G4: 27,8%).  
- Anemie (G3-4: 7,4%)
- Vaak: - Trombocytopenie (G3-4: 2,5 %) kan waargenomen worden, maar is zelden ernstig.
- Niet bekend: - Febriële neutropenie.  
- Pancytopenie  
- Leukopenie G 1-4

### **Immuunsysteemaandoeningen**

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

### **Endocriene aandoeningen**

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

### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

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

### **Zenuwstelselaandoeningen**

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

Deze stoornissen zijn in het algemeen omkeerbaar.

- Niet bekend: - Hoofdpijn  
- Duizeligheid  
- Ataxie

### **Hartaandoeningen**

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

Niet bekend: - Hartfalen

### **Bloedvataandoeningen**

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

Zelden: - Ernstige hypotensie, collaps.

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

Soms: - Zoals bij andere vinca-alkaloïden kunnen dyspnoe en bronchospasmen voorkomen met Navelbine

Zelden: - Interstitiële pneumopathie, soms fataal, werd gerapporteerd.

Niet bekend: - Hoest G1-2

- Acute respiratory distress syndroom, soms fataal

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Zeer vaak: - Stomatitis (G1-4: 15 % met Navelbine in monotherapie)  
- Misselijkheid en braken (G1-2: 30,4 % en G3-4: 2,2 %) kunnen worden verminderd door een anti-emetische behandeling  
- Constipatie is het voornaamste symptoom (G3-4: 2,7 %) dat zelden leidt tot paralytische ileus met Navelbine in monotherapie en (G3-4: 4,1 %) met de combinatie Navelbine/andere chemotherapie middelen.

Vaak: - Diarree is meestal licht tot matig.

Zelden: - Paralytische ileus, de behandeling kan hernomen worden na het herstel van de intestinale mobiliteit.

- Pancreatitis werd gerapporteerd

Niet bekend: - Gastro-intestinale bloedingen

- Ernstige diarree

- Buikpijn

### **Lever- en galaandoeningen**

Zeer vaak: - Tijdelijke verhogingen van leverfunctietesten zonder verschijning van klinische symptomen (G1-2) werden gerapporteerd (SGOT 27,6 % en SGPT 29,3%)

Niet bekend: - Leverfunctiestoornissen

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

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

Zelden: - Algemene huidreacties werden gerapporteerd met Navelbine

Niet bekend: - Palmar-plantar erythrodysesthesia syndroom.

### **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

Vaak: - Gewrichtspijn inclusief pijn aan de kaak en spierpijn

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

- Zeer vaak: - De reacties die waargenomen werden op de plaats van injectie, kunnen zijn: erytheem, een brandend gevoel, verkleuring van de ader en gelokaliseerde flebitis (G3-4: 3,7% met Navelbine in monotherapie).
- Vaak: - Asthenie, vermoeidheid, koorts, pijn op verschillende plaatsen inclusief pijn aan de borst en op de plaats van de tumor werden gerapporteerd door patiënten die Navelbine kregen.
- Zelden: - Lokale necrose werd waargenomen. Een goede plaatsing van de spuit of de katheter en een injectie in bolus gevolgd door een spoeling van de ader, kunnen deze bijwerking beperken.
- Niet bekend: - Rillingen G1-2

**Onderzoeken:**

- Niet bekend: - Gewichtsverlies

Voor de orale vormen van Navelbine werden de volgende bijkomende bijwerkingen gemeld: smaakstoornis, visusstoornis, slapeeloosheid, dysfagie, oesofagitis, gewichtstoename, ander genito-urinair symptoom.

**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:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### **4.9 Overdosering**

**Symptomen:**

Een overdosering met Navelbine kan leiden tot medullaire hypoplasie die soms geassocieerd is met een infectie, koorts of paralytische ileus.

**Spoedprocedure:**

Algemene ondersteunende maatregelen geassocieerd met een bloedtransfusie, de toediening van groeifactoren en een behandeling met breed spectrum antibiotica moeten genomen worden als de arts dit noodzakelijk acht.

**Antidotum:**

Er bestaat geen bekend antidotum in geval van overdosering met Navelbine.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vinca alkaloiden en analogen  
ATC code: L01 C A04

Navelbine is een antineoplastisch cytostaticum dat tot de vinca-alkaloïden behoort maar, in tegenstelling met de andere vinca-alkaloïden, heeft de fractie catharantine van vinorelbine een structurele wijziging ondergaan. Op het moleculair niveau werkt het op het dynamisch evenwicht van de tubuline in het hart van het apparaat van de microtubuli van de cel. Het remt de polymerisatie van de tubuline en bindt bij voorkeur op de mitotische microtubuli, en beïnvloedt de axonale microtubuli enkel bij hoge concentraties. Het spiraliserend vermogen van de tubuline is lager dan dat van vincristine.

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

De veiligheid en werkzaamheid van Navelbine bij kinderen zijn niet vastgesteld. Klinische gegevens uit twee enkelarmige Fase II studies die intraveneus vinorelbine gebruikten bij 33 en 46 pediatrische patienten met terugkerende solide tumoren, met inbegrip van rhabdomyosarcomen, andere sarcomen van de zachte weefsels, Ewing sarcomen, liposarcomen, synoviale sarcomen, fibrosarcomen, kanker van het centrale zenuwstelsel, osteosarcomen, neuroblastomen aan dosissen van 30 tot 33,75 mg/m<sup>2</sup> D1 en D8 om de 3 weken of éénmaal per week gedurende 6 weken om de 8 weken, toonden geen betekenisvolle klinische activiteit. Het toxiciteitsprofiel was gelijkaardig aan dat gerapporteerd bij volwassen patiënten (zie rubriek 4.2).

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters werden geëvalueerd in het bloed.

#### ***Distributie***

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

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

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

#### ***Biotransformatie***

Alle metabolieten van vinorelbine worden gevormd door de isovorm CYP 3A4 van cytochromen P450 met uitzondering van 4-O-deacetyl-vinorelbine die gevormd lijkt te worden door carboxylesterasen. 4-O-deacetyl-vinorelbine is de enige actieve metaboliet en de voornaamste metaboliet die in het bloed werd waargenomen. Er werd geen glucuroconjugatie en geen sulfoconjugatie gevonden.

#### ***Eliminatie***

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

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

### Bijzondere populaties

#### *Nier- en leverinsufficiëntie*

De effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van vinorelbine werden niet bestudeerd.

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

Een eerste studie heeft de effecten van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van vinorelbine aan het licht gebracht. Deze studie werd uitgevoerd bij patiënten met metastasen in de lever als gevolg van borstkanker en stelde vast dat een wijziging van de klaring enkel werd waargenomen wanneer het gehalte van de leveroverwoekering hoger was dan  $75\%$ . Een dosisaangepaste farmacokinetische fase 1 studie werd uitgevoerd bij kankerpatiënten met een aangetaste leverfunctie: 6 patiënten met matige insufficiëntie (bilirubinemie  $\leq 2 \times \text{LSN}$  en het gehalte transaminasen  $\leq 5$  keer LSN) behandeld met de maximale dosis van  $25 \text{ mg/m}^2$  en 8 patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (bilirubinemie  $> 2 \times \text{LSN}$  en/of het gehalte transaminasen  $> 5$  keer LSN) behandeld met de dosis van  $20 \text{ mg/m}^2$ . De totale gemiddelde klaring bij deze patiënten was gelijk aan deze van patiënten met een normale leverfunctie. Bijgevolg wordt de farmacokinetiek van vinorelbine niet gewijzigd bij patiënten die een ernstige of matige leverinsufficiëntie vertonen. Als voorzorgsmaatregel wordt het echter aanbevolen om de dosering te verminderen tot  $20 \text{ mg/m}^2$  en de hematologische parameters strikt te controleren bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### *Bejaarde personen*

Een studie waarbij vinorelbine werd toegediend bij patiënten op leeftijd ( $\geq 70$  jaar), getroffen door NKCLK heeft aangetoond dat de leeftijd de farmacokinetiek van vinorelbine niet beïnvloedt. Aangezien bejaarden echter fragiel zijn, moet men voorzichtig zijn bij de verhoging van de dosissen van Navelbine (zie rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening).

### Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

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

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

In dierstudies over reproductie blijkt Navelbine embryofotoleetaal en teratogeen te zijn.

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Water voor injecties.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

De houdbaarheid van het product zoals verpakt voor de verkoop is 3 jaar.

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

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zullen de tijd en de voorwaarden van bewaring onder de verantwoordelijkheid vallen van de persoon die het product toedient en dit mag niet langer dan 24 uur tussen 2°C en 8°C zijn, behalve als de bereiding werd uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde steriele voorwaarden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

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

Navelbine is beschikbaar in een glazen injectieflacon (type I) van aangepast volume, afgesloten door een stop van butyl of chlorobutyl. De stop is bedekt met een aluminium capsule voorzien van een zegel in polypropyleen.

Dozen van 1 en 10 injectieflacons van 1 ml.

Dozen van 1 en 10 injectieflacons van 4 ml.

Dozen van 1 en 10 injectieflacons van 5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

Elk contact met de ogen moet vermeden worden. In geval van contact, spoel onmiddellijk het oog met een natriumchloride oplossing 0,9 mg/ml (0,9%) voor injectie.

Eens de oplossing bereid is, moet elk oppervlak dat blootgesteld was aan het product, zorgvuldig gereinigd worden en de handen en het gelaat moeten gewassen worden.

Er is geen inhoud/verpakking-onverenigbaarheid tussen Navelbine en de injectieflacon in neutraal glas, de zak in PVC, de zak in vinylacetaat, de zak in polyethyleen en de infusieset met PVC leidingen.

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

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

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

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

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur

Frankrijk

**8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

NAVELBINE 10 mg/1 ml: BE177606

NAVELBINE 40 mg/4 ml: BE177597

NAVELBINE 50 mg/5 ml: BE177581

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning : 19/09/1996

Datum van laatste verlenging : 20/06/2008

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

Datum van herziening van de tekst: 01/2022

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2022