

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vinorelbine Allgen 10 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat vinorelbinetartraat overeenkomend met 10 mg vinorelbine.

Elke 5 ml concentraat voor oplossing voor infusievloeistof bevat vinorelbinetartraat overeenkomend met 50 mg vinorelbine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Contraat voor oplossing voor infusie.
Heldere, kleurloze of bleekgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vinorelbine is geïndiceerd voor de behandeling van:

- Niet-kleincellig longcarcinoom (stadium 3 of 4).
- Als monotherapie bij patiënten met gemetastaseerd borstkanker (stadium 4), bij wie chemotherapie met antracyclines en taxanen niet succesvol was of niet is aangewezen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Uitsluitend voor intraveneuze infusie.

Vinorelbine Allgen moet worden toegediend door een arts die veel ervaring heeft met het gebruik van cytostatica. Gebruik van de intrathecale toedieningsweg is gecontra-indiceerd.

Voor instructies omtrent gebruik en bereiding, zie rubriek 6.6.

Vinorelbine Allgen kan worden toegediend als een langzame bolusinjectie (5-10 minuten) na verdunning in 20-50 ml fysiologische zoutoplossing of 50 mg/ml glucoseoplossing (5%), of als een kortdurende infusie (20-30 minuten) na verdunning in 125 ml fysiologische zoutoplossing of 50 mg/ml glucoseoplossing (5%). De toediening moet altijd worden gevolgd door infusie van fysiologische zoutoplossing om de ader door te spoelen.

Niet-kleincellig longcarcinoom: Bij monotherapie is de normale dosis 25-30 mg/m², eenmaal per week toegediend. Bij polychemotherapie is het toedieningsschema volgens het protocol. De normale dosering kan worden gebruikt (25-30 mg/m²), maar de toedieningsfrequentie kan worden gereduceerd tot bv. dag 1 en dag 5 elke derde week, of dag 1 en dag 8 elke derde week, overeenkomstig het schema.

Gevorderd of gemetastaseerd borstkanker: De normale dosis is 25-30 mg/m², eenmaal per week toegediend.

De maximaal getolereerde dosis per toediening: 35,4 mg/m² lichaamsoppervlak.

Vinorelbine Allgen wordt niet aanbevolen voor kinderen omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen.

Ouderen

Bij ouderen is geen verlaging van de dosis noodzakelijk, maar een verhoogde gevoeligheid op toxiciteit kan niet worden uitgesloten.

Bij patiënten met een sterk verminderde leverfunctie wordt voorzichtigheid en een zorgvuldige bewaking van de hematologische parameters aanbevolen. Een verlaging van de dosis kan nodig zijn (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Gebruik van de intrathecale toedieningsweg is gecontra-indiceerd
- Bekende overgevoeligheid voor vinorelbine of andere vinca-alkaloïden
- Neutrofiele granulocyten $<1500/\text{mm}^3$ of ernstige bestaande of recente infectie (binnen de laatste 2 weken)
- Aantal trombocyten minder dan $75.000/\text{mm}^3$
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Tijdens de behandeling met vinorelbine dient het geven van borstvoeding te worden gestaakt (zie rubriek 4.6)
- Ernstige leverfunctiestoornis die geen verband houdt met het tumorproces
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve anticonceptie toepassen (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- In combinatie met het vaccin tegen gele koorts (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Uitsluitend voor intraveneus gebruik.

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

- Neutropenie, die niet cumuleert en haar dieptepunt heeft tussen dag 7 en dag 14 na toediening, en snel reversibel is binnen 5-7 dagen, is de voornaamste dosisbeperkende bijwerking. Als het aantal neutrofiele granulocyten minder is dan $1500/\text{mm}^3$ en/of het aantal trombocyten minder is dan $75000/\text{mm}^3$, moet de behandeling worden uitgesteld totdat normalisatie is opgetreden.
- Als de patiënt verschijnselen vertoont die wijzen op een infectie, moet er direct onderzoek worden verricht.
- Waakzaamheid is vooral geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische hartziekte.
- Het klinische belang van een verminderd vermogen van de lever om geneesmiddelen te elimineren is niet gedefinieerd. Daarom kan er geen precieze dosis worden aanbevolen. Bij het farmacokinetisch onderzoek was de hoogste dosis die werd

toegediend aan patiënten met ernstige leverdysfunctie 20 mg/m² (zie rubriek 5.3). Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is voorzichtigheid geboden en is het nauwkeurig volgen van de hematologische parameters vereist.

- Vinorelbine Allgen mag niet tegelijk met radiotherapie worden gegeven als het te behandelen gebied ook de lever omvat.
- Vinorelbine Allgen mag niet in contact komen met de ogen vanwege de kans op ernstige irritatie en zelfs corneale ulceratie als het geneesmiddel onder druk wordt gespoten. In geval van contact met de ogen direct de ogen spoelen met fysiologische zoutoplossing en een oogarts raadplegen.
- Krachtige remmers of activatoren van CYP3A4 kunnen de concentratie vinorelbine beïnvloeden. Voorzichtigheid is daarom geboden (zie rubriek 4.5).
- Dit geneesmiddel wordt over het algemeen niet aanbevolen in combinatie met levende verzwakte vaccins.
- Om het risico op bronchospasme te vermijden – vooral bij een combinatietherapie met mitomycine C – kan een doeltreffende profylaxe worden overwogen. Poliklinische patiënten moet worden meegedeeld dat in geval van dyspnoe een arts moet worden gewaarschuwd.
- Vanwege de geringe renale uitscheiding bestaan er geen farmacokinetische gronden voor een dosisverlaging bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De combinatie van vinorelbine met andere geneesmiddelen die toxisch voor het beenmerg zijn, vergroot de kans op de bijwerking beenmergremming.

CYP3A4 is als voornaamste enzym betrokken bij het metabolisme van vinorelbine, en de combinatie met een geneesmiddel dat dit iso-enzym induceert (zoals fenytoïne, fenobarbital, rifampicine, carbamazepine, *Hypericum perforatum*) of remt (zoals itraconazol, ketoconazol, HIV proteaseremmers, erytromycine, claritromycine, telitromycine, nefazodon), kan de concentratie van vinorelbine beïnvloeden (zie rubriek 4.4). Vinorelbine is een substraat voor P-glycoproteïne, en gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die hetzelfde transporteiwit remmen (d.w.z. ritonavir, claritromycine, ciclosporine, verapamil, kinidine) of induceren (zie bovenstaande lijst van inductoren van CYP3A4), kan de concentratie van vinorelbine beïnvloeden.

De combinatie vinorelbine-cisplatine (een zeer vaak voorkomende combinatie) vertoont geen interactie met betrekking tot de farmacologische parameters van vinorelbine. Er is echter een grotere incidentie van granulocytopenie gemeld bij patiënten die een combinatiebehandeling kregen van vinorelbine en cisplatine dan bij degenen die uitsluitend vinorelbine kregen.

Gelijktijdige toediening van vinca-alkaloïden en mitomycine C kan het risico op bronchospasme vergroten (zie ook rubrieken 4.4 en 4.8).

Vanwege de toegenomen kans op trombose bij kankerpatiënten wordt vaak een anticoagulatiebehandeling gegeven. De grote interindividuele variabiliteit van de stollingsstatus 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.

Vaccinatie tegen gele koorts is gecontra-indiceerd vanwege het risico op fatale gegeneraliseerde vaccinziekte.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen bij gebruik van levende verzwakte vaccins (behalve gele koorts) vanwege het risico op systemische, mogelijk fatale ziekte. Het risico is verhoogd bij patiënten met een verzwakte afweer door hun onderliggende ziekte. Gebruik een inactief vaccin als dit bestaat (poliomyelitis).

Gelijktijdig gebruik van fenytoïne en vinorelbine wordt niet aanbevolen. Het risico op een verheviging van convulsies ontstaat als gevolg van een door vinorelbine veroorzaakte afname van de gastro-intestinale absorptie van fenytoïne. Ook kan er een verhoogde toxiciteit door metabolieten en/of een verminderde werkzaamheid van vinorelbine ontstaan als gevolg van een door fenytoïne veroorzaakte toename van het levermetabolisme van vinorelbine.

Itraconazol: Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen vanwege een mogelijk toegenomen neurotoxiciteit.

Ciclosporine, tacrolimus: Er moet rekening gehouden worden met overmatige immunosuppressie met de kans op lymfoproliferatie.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van vinorelbine bij zwangere vrouwen. Bij onderzoek naar de voortplanting bij dieren was vinorelbine teratogeen en lethaal voor embryo en foetus. Dit product mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten betrouwbare anticonceptie toepassen tijdens de behandeling met Vinorelbine Allgen en hun arts inlichten als zij zwanger worden. Als tijdens de behandeling zwangerschap optreedt, moet de patiënte worden ingelicht over de risico's voor het ongeboren kind, en zorgvuldig worden begeleid. Ook moet de mogelijkheid van genetische counseling worden overwogen.

Borstvoeding

Het is onbekend of vinorelbine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Voor het begin van de behandeling met Vinorelbine Allgen moet de borstvoeding worden stopgezet.

Fertiliteit

Vinorelbine kan genotoxische effecten hebben. Mannelijke patiënten die worden behandeld met vinorelbine wordt daarom geadviseerd geen kind te verwekken tijdens en tot 6 maanden (minimaal 3 maanden) na het beëindigen van de behandeling. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de behandeling effectieve anticonceptie toepassen. Voorafgaande aan de behandeling moet advies worden ingewonnen over de conservering van sperma vanwege de kans op irreversibele infertiliteit 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 naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die vaker zijn gerapporteerd dan in uitzonderlijke gevallen zijn hieronder gerangschikt per orgaanklasse en frequentie. De frequentie is vastgesteld met gebruikmaking van de volgende conventie:

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).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: Infectie.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: Neutropenie, anemie

Vaak: Trombocytopenie, febriele neutropenie, neutropenische sepsis met mogelijk fatale afloop.

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: Allergische reacties (huidreacties, luchtwegreacties).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: Hyponatriëmie.

Zeer zelden: Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Verlies van diepe peesreflexen.

Vaak: Paresthesie met sensorische en motorische symptomen, syndroom van Guillain-Barré.

Zelden: Zwakte in de onderste extremiteiten.

Hartaandoeningen

Zelden: Ischemische hartziekte zoals angina pectoris, veranderingen in het ECG, myocardinfarct.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Dyspnoe, bronchospasme

Zelden: Interstitiële longaandoening.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Obstipatie, nausea, braken, diarree, stomatitis, oesofagitis, anorexia

Zelden: Pancreatitis, paralytisch ileus.

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Abnormale leverfunctiewaarden (totaal bilirubine verhoogd, alkalische fosfatase verhoogd, aspartaat-aminotransferase verhoogd, alanine-aminotransferase verhoogd).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: Alopecia

Vaak: Huidreacties.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Myalgie, artralgie

Zelden: Kaakpijn.

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: Verhoogd creatinine.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Vermoeidheid, koorts, pijn op verschillende plaatsen, asthenie, erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, verkleuring van de injectieplaats, flebitis op de injectieplaats

Zelden: Necrose op de injectieplaats.

Toxiciteitsgraad (G) volgens de classificatie van de WHO.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak kunnen infecties ontstaan, hoofdzakelijk door beenmergdepressie.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Beenmergdepressie die hoofdzakelijk resulteert in neutropenie (G3: 24,3%; G4: 27,8%), reversibel is binnen 5 tot 7 dagen en niet cumulerend is in de tijd. Febriele neutropenie en neutropenische sepsis met in enkele gevallen (1,2%) een fatale afloop. Anemie (G3-4: 7,4%) en trombocytopenie (G3-4: 2,5%) kunnen voorkomen, maar zijn zelden ernstig.

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties (huidreacties, luchtwegreacties).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Ernstige hyponatriëmie en onvoldoende secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) zijn gemeld.

Zenuwstelselaandoeningen

Neurologische bijwerkingen (G3: 2,6%; G4: 0,1%) waaronder verlies van diepe peesreflexen. Zeer zelden het syndroom van Guillain-Barré.

Zwakte van de onderste ledematen is gemeld na langdurige behandeling.

Paresthesie met sensorische en motorische symptomen (G3-4: < 3%). Deze symptomen zijn gewoonlijk reversibel wanneer de behandeling wordt beëindigd.

Effecten op het autonome zenuwstelsel die intestinale parese en obstipatie veroorzaken.

Progressie naar paralytische ileus komt zelden voor (< 3%). Zie ook "Maagdarmstelselaandoeningen".

Hartaandoeningen

Ischemische hartziekte (angina pectoris en/of tijdelijke veranderingen in het ECG, myocardinfarct).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Net als bij andere vinca-alkaloïden kunnen dyspnoe en bronchospasme voorkomen tijdens de behandeling met vinorelbine.

Er is in zeldzame gevallen melding gemaakt van interstitiële pneumopathie, vooral bij patiënten die werden behandeld met een combinatie van vinorelbine en mitomycine.

Maagdarmstelselaandoeningen

Stomatitis (G1: 7,6%, G2: 3,6%, G3: 0,7%, G4: 0,1% bij vinorelbine als monotherapie) en oesofagitis. Misselijkheid en braken (G1: 19,9%, G2: 8,3%, G3: 1,9%, G4: 0,3%). Antiemetica verminderen deze bijwerkingen.

Obstipatie is het belangrijkste symptoom (G3-4: 2,7%), dat zich bij vinorelbine als monotherapie en in combinatie met andere chemotherapeutica (G3-4: 4,1%) zelden ontwikkelt tot paralytische ileus. Er kan een doorgaans lichte tot matige diarree optreden. Bij paralytische ileus kan de behandeling worden hervat wanneer de normale maagdarmpunctie is hersteld. Er is pancreatitis gemeld. Anorexia (G1-2: 14%, G3: 1%).

Lever- en galaandoeningen

Er zijn tijdelijke stijgingen van de leverfunctiewaarden (G1-2) zonder klinische symptomen gemeld (bilirubine, alkalische fosfatase, ASAT bij 27,6% en ALAT bij 29,3%).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Er kan een doorgaans lichte alopecia voorkomen (G3-4: 4,1% bij vinorelbine als monotherapie). Bij gebruik van vinorelbine zijn ook algemene huidreacties gemeld zoals rash, pruritus, urticaria en erytheem aan handen en voeten.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Artralgie, o.a. kaakpijn, en myalgie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Er is een verhoogde bloedwaarde van creatinine gemeld.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Net als alle andere vinca-alkaloïden is vinorelbine matig blaartrekkend.

Vermoeidheid, koorts, asthenie, pijn op verschillende plaatsen, o.a. pijn op de borst en pijn op de plaats van de tumor, zijn gemeld door patiënten die waren behandeld met vinorelbine. Reacties op de plaats van de injectie kunnen o.a. zijn erytheem, schrijnen, verkleuring van de ader en plaatselijke flebitis (G3: 3,6%, G4: 0,1% bij vinorelbine als monotherapie).

Er is plaatselijke necrose waargenomen. Een correcte plaatsing van de intraveneuze canule of katheter en schoonspoelen van de ader kunnen deze verschijnselen beperken.

4.9 Overdosering

Overdosering kan ernstige beenmergdepressie veroorzaken met koorts en infectie; ook paralytische ileus is gemeld. Symptomatische behandeling met bloedtransfusie en breedspectrumantibiotica wordt aanbevolen. Er is geen specifiek antidotum bekend.

Omdat er geen specifiek antidotum is voor overdosering van intraveneus toegediende vinorelbine zijn in geval van een overdosis symptomatische maatregelen noodzakelijk, bv.:

- onafgebroken controle van de vitale functies en zorgvuldige bewaking van de patiënt
- dagelijkse controle van de bloedwaarden om de behoefte aan bloedtransfusie en hematopoëtische groeifactoren te beoordelen, de behoefte aan intensieve zorg te signaleren en de infectiekans zo klein mogelijk te houden
- preventieve of therapeutische maatregelen met betrekking tot paralytische ileus
- controle van de circulatie en de leverfunctie

- bij complicaties ten gevolge van infecties kan behandeling met breed spectrum antibiotica nodig zijn.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen (vinca-alkaloïden), ATC code: L01CA04

Vinorelbine is een cytostatisch geneesmiddel uit de groep van vinca-alkaloïden.

Vinorelbine remt de tubulinepolymerisatie en bindt zich bij voorkeur aan mitotische microtubuli; het tast axonale microtubuli alleen aan bij een hoge concentratie. De inductie van de spiraliserende tubuline is minder dan bij vincristine. Vinorelbine blokkeert de mitose bij G2-M, wat celdood veroorzaakt tijdens de interfase of bij de volgende mitose.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening wordt het bloedconcentratie-tijdprofiel gekenmerkt door een tri-exponentiële eliminatiecurve. De terminale halfwaardetijd is gemiddeld 40 uur. De klaring in bloed is hoog, bijna gelijk aan de mate van levercirculatie, en bedraagt gemiddeld 0,72 l/h/kg (interval: 0,32-1,26 l/h/kg), terwijl het distributievolume bij steady state groot is, gemiddeld 21,2 l/kg, met tekenen van een uitgebreide weefseldistributie.

Er bestaat een zwakke binding aan plasma-eiwitten (13,5%), maar een sterke binding aan bloedcellen, vooral aan trombocyten (78%).

De farmacokinetische eigenschappen van intraveneus toegediend vinorelbine geven een lineair verloop te zien tot aan het dosisniveau van 45 mg/m².

Vinorelbine wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4, en de voornaamste metaboliet is 4-O-deacetylvinorelbine. De renale uitscheiding is laag (< 20% van de dosis) en bestaat voornamelijk uit het niet gemetaboliseerde bestanddeel.

Uitscheiding via de biliaire route is de belangrijkste eliminatieweg, zowel voor de metabolieten als voor het onveranderde vinorelbine.

De effecten van een verminderde nierfunctie op de verdeling van vinorelbine zijn niet beoordeeld, maar gezien de geringe renale excretie is een dosisverlaging niet nodig.

Bij patiënten met levermetastasen traden slechts veranderingen op in de gemiddelde klaring van vinorelbine wanneer meer dan 75% van de lever was aangetast. Bij 6 kankerpatiënten met een matige leverdysfunctie (bilirubine ≤ 2 x hoogste normaalwaarde en aminotransferasen ≤ 5 x hoogste normaalwaarde) die werden behandeld met maximaal 25 mg/m², en bij 8 kankerpatiënten met een ernstige leverdysfunctie (bilirubine > 2 x hoogste normaalwaarde en aminotransferasen > 5 x hoogste normaalwaarde) die werden behandeld met maximaal 20 mg/m², was de gemiddelde totale klaring gelijk aan de klaring bij patiënten met een normale leverfunctie. Deze gegevens hoeven echter niet representatief te zijn voor patiënten met een verminderde eliminatiecapaciteit van de lever; daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een ernstige leverstoornis en moeten de hematologische parameters zorgvuldig worden bewaakt (zie rubriek 4.2 en 4.4).

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageen en carcinogeen potentieel

Bij onderzoek bij dieren veroorzaakte vinorelbine aneuploïdie en polyploïdie. Er kan worden aangenomen dat vinorelbine ook genotoxische effecten veroorzaakt bij de mens (aneuploïdie en polyploïdie). De uitkomsten van onderzoek naar het carcinogeen potentieel bij muizen en ratten waren negatief, maar er zijn slechts lage doses getest.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit

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

Veiligheidsfarmacologie

Uit onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie bij honden en apen kwam geen enkele bijwerking op het cardiovasculair systeem naar voren.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

- Vinorelbine Allgen mag niet worden verdund in alkalische oplossingen (kans op neerslagvorming).
- Vinorelbine Allgen mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen behalve dan in rubriek 6.6 genoemde.

6.3 Houdbaarheid

Verpakt voor verkoop: 2 jaar

Houdbaarheid tijdens gebruik:

Uit microbiologisch oogpunt moet het product echter direct worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt vallen de bewaartijden en -condities voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze mogen normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Zie rubriek 6.3 voor de bewaarcondities van gereconstitueerde geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere bruینگlazen injectieflacons (type I) met broombutylrubberen stop gecoat met fluorpolymeer, en aluminium crimp caps.

Verpakkingsgrootten: 1 ml, 10x1 ml, 5 ml, 10x5 ml.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alleen goed opgeleid personeel mag Vinorelbine Allgen bereiden en toedienen.

Er moeten adequate beschermende uitrusting, wegwerphandschoenen, gezichtsmasker en wegwerpschort worden gedragen.

Gemorst en gelekt geneesmiddel moet worden opgeruimd.

Elk contact met de ogen moet zorgvuldig worden vermeden. In geval van contact met de ogen direct de ogen spoelen met fysiologische zoutoplossing.

Na de werkzaamheden moeten alle aan het geneesmiddel blootgestelde oppervlakken grondig worden gereinigd, en handen en gezicht worden gewassen. Er bestaat geen onverenigbaarheid tussen Vinorelbine Allgen en helder glazen ampullen, zakken van PVC of vinylacetaat, of infusiesets met slangen van PVC.

Vinorelbine Allgen kan worden toegediend als een langzame bolusinjectie (5-10 minuten) na verdunning in 20-50 ml fysiologische zoutoplossing of 50 mg/ml glucoseoplossing (5%), of als een kortdurende infusie (20-30 minuten) na verdunning in 125 ml fysiologische zoutoplossing of 50 mg/ml glucoseoplossing (5%). De toediening moet altijd worden gevolgd door infusie van fysiologische zoutoplossing om de ader door te spoelen.

Vinorelbine Allgen mag uitsluitend intraveneus worden toegediend. Het is van groot belang om vóór het begin van de injectie te controleren of de canule op de juiste wijze in de ader is geplaatst. Als Vinorelbine Allgen tijdens de intraveneuze toediening in het omringende weefsel dringt, kan er een aanzienlijke irritatie optreden. In dat geval moet de toediening worden stopgezet, de ader met fysiologische zoutoplossing worden doorgespoeld en de rest van de dosis in een andere ader worden toegediend. Ter vermindering van de kans op flebitis kan bij extravasatie intraveneuze toediening van glucocorticoïden worden overwogen.

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

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

All-Gen Pharmaceuticals and Generics BV
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten

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

RVG 102126

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

14 april 2009

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST