

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Velbe 10 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 10 mg kylmäkuivattua vinblastiinisulfaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten. Vain iv-käyttöön.

Melkein valkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hodgkinin tauti (stage III & IV, Ann Arbor-luokitus), lymfosyyttinen lymfooma, histiosyyttinen lymfooma, mycosis fungoides (pitkälle edennyt), pitkälle edennyt kivessyöpä, Kaposin sarkooma, Letterer-Siwen tauti, korionkarsinooma ja rintasyöpä, joille ei ole saatu hoitovastetta muulla tavoin.

4.2 Annostus ja antotapa

Velbe-valmistetta antavan henkilön tulee olla perehtynyt vinblastiinin käyttöön.

Ainoastaan iv-käyttöön. Vinblastiinin intratekaalinen antotapa on fataali.

Velbe-valmistetta sisältävään ruiskuun suositellaan merkintää: Varoitus, vain iv-käyttöön, intratekaalinen antotapa on fataali.

Aikuiset: tavallisesti aloitetaan antamalla Velbe-valmistetta 3,7 mg/m². **Lapsilla** alkuannos on 2,5 mg/m². Sen jälkeen lasketaan valkosolut, jotta voidaan arvioida potilaan vinblastiiniherkkyys.

Annostus määräytyy leukopeniavasteen mukaisesti. *Injektiota ei pidä antaa useammin kuin kerran viikossa.*

Annoksen puolitusta suositellaan, jos potilaan suora seerumin bilirubiiniarvo on > 50 µmol/l. Koska vinblastiini erittyy pääasiallisesti maksan kautta, munuaisten vajaatoimintaa sairastaville ei ole suositeltu annoksen pienentämistä.

Annostukseen voidaan käyttää esim. seuraavaa taulukkoa, jossa annosta nostetaan viikon välein:

	Annos mg/m ² kehon pinta-ala / viikko Aikuiset	Annos mg/m ² kehon pinta-ala / viikko Lapset
1. annos	3,7	2,5
2. annos	5,5	3,75
3. annos	7,4	5,0
4. annos	9,25	6,25
5. annos	11,1	7,5
Maksimiannos	18,5	12,5

Annosta voidaan nostaa taulukon mukaan, kunnes saavutetaan maksimiannos (aikuiset korkeintaan 18,5 mg/m², lapset korkeintaan 12,5 mg/m²). Joillakin aikuisilla 3,7 mg/m² voi aiheuttaa leukopenian, joillakin vasta 11,1 mg/m², annos 18,5 mg/m² on harvemmin tarpeen. Kun valkosoluluku edellisen annoksen jälkeen on laskenut arvoon $3 \times 10^9/l$, ei annosta enää pidä suurentaa, vaan kun edellä mainittu leukopeniavaste on saatu, annosta pienennetään yhden askeleen verran pienemmäksi - tämä on ylläpitoannos, joka annetaan viikon välein.

Tavallinen viikossa annettava annos on n. 5,5 - 7,4 mg/m². *Seuraavaa vinblastiiniannosta ei saa antaa ennen kuin leukosyyttien määrä on vähintään $4 \times 10^9/l$.* Joskus onkolyttinen vaikutus voidaan saada ennen leukopeniavaikutusta. Tällöin ei ole tarpeen nostaa annosta.

Ennen injisointia on varmistuttava siitä, että neula on kohdallaan suonessa.

Valmis liuos voidaan antaa injektiona aukiolotiputuksen sivuhaaraan tai suoraan laskimonsisäisenä injektiona. Molemmissa tapauksissa injektion antoaika on n. 1 min. Injektio on tehtävä huolellisesti suoneen, jottei vinblastiinia pääse ympäröiviin kudoksiin.

Annosta ei tule laimentaa suuriin määriin nestettä (ts. 100 - 200 ml) eikä antaa hitaana infuusiona, koska tämä lisää laskimoärsytystä ja ekstravasaation riskiä.

Ei ole suositeltavaa antaa vinblastiinia raajoihin, joiden verenkierto on heikentynyt tuumorista, flebiitistä tai suonikohjuista johtuen.

Huomautus: On tärkeää valita injisointiin mahdollisimman suuri laskimo ja varmistua siitä, että neula on asianmukaisesti suonessa ennen Velbe-valmisteen injisointia.

Jos lääkettä joutuu ympäröivään kudokseen iv-annon aikana, seurauksena on voimakas ärsytys, minkä vuoksi injektio pitää keskeyttää heti. Mahdollinen jäljellä oleva lääkemäärä annetaan toiseen laskimoon. Paikallinen hyaluronidaasi-injektio ja injektiokohdan lämmittäminen helpottavat lääkkeen jakautumista ja niiden katsotaan vähentävän kipua ja selluliitin mahdollisuutta.

Onkolyttisten aineiden käsittelyssä noudatetaan annettuja ohjeita.

4.3. Vasta-aiheet

Bakteeri-infektiot on hoidettava ennen Velbe-hoidon aloittamista.

Jos valkosolujen määrä on alle $4 \times 10^9/l$, vinblastiinihoitoa ei pidä aloittaa, ellei leukopenia johdu hoidettavasta sairaudesta.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitus: Velbe-valmistetta antavan henkilön tulee olla perehtynyt vinblastiinin käyttöön. ***Ainoastaan iv-käyttöön.***

Velbe-valmisteen intratekaalinen antotapa on fataali. Velbe-valmistetta sisältävään ruiskuun suositellaan merkintää: "Varoitus, vain iv-käyttöön, intratekaalinen antotapa on fataali".

Mikäli Velbe-valmistetta on annettu erehdyksessä intratekaalisesti, välittömät neurokirurgiset toimenpiteet ovat välttämättömiä, jotta voitaisiin estää kehittyvä, kuolemaan johtava halvaus. Kuitenkaan vain harvoin hengenvaarallinen halvaus ja sitä seuraava kuolema on voitu estää ja silloinkin vakavin, pysyvin neurologisin puutosoirein.

Tapauskuvauksissa on käytetty Ringerin laktaattiliuosta, joka voidaan korvata 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella. Niiden julkaistujen tapauskuvauksen perusteella, joissa vinkristiinia on annettu erehdyksessä intratekaalisesti, **tulee aloittaa välittömästi seuraavat toimenpiteet:**

1. Poistetaan lannepiston kautta niin paljon selkäydinnestettä kuin mahdollista.

2. Epiduraalikatettrin kautta, joka on asetettu subaraknoidaalitilaan alkuperäisen lannepiston suhteen ylempään nikamaväliin, aloitetaan huuhtonta Ringerin laktaattiliuoksella. Niin pian kuin tuoretta jääplasmaa on saatavilla, huuhtelua jatketaan Ringerin laktaattiliuoksella, johon 1 litraan on sekoitettu 25 ml jääplasmaa.
3. Asetetaan katetri aivojen sivukammioon, jonka kautta jatketaan Ringerin laktaattiliuoksen antoa ja huuhtelunesteen annetaan poistua lannepistolla asetetun katettrin läpi suljettuun volyymimittauksella varustettuun systeemiin.

Pelkkää Ringerin laktaattiliuosta annetaan jatkuvana infuusiona nopeudella 150 ml/t. Kun jääplasma on lisätty Ringerin laktaattiliuokseen, infuusion antonopeus on 75 ml/t.

Huuhtelunopeus pyritään säätämään sellaiseksi, että selkäydinnesteen proteiinipitoisuus on 1500 mg/l. Seuraavia hoitotoimenpiteitä on käytetty, joskaan ne eivät ehkä ole välttämättömiä:

10 g glutaamihappoa on annettu iv 24 tunnin jatkuvana infuusiona ja sen jälkeen oraalisesti 500 mg 3:sti päivässä kuukauden ajan. Foolihappoa on annettu 100 mg iv kertainjektiona ja sen jälkeen infuusiona 25 mg/t 24 tunnin ajan. Tämän jälkeen foolihapon antoa on jatkettu 25 mg:n kertainjektiona joka 6. tunti viikon ajan. Pyridoksiinia on annettu 50 mg:n infuusiona 30 minuutin aikana 8 tunnin välein. Näiden merkitys neurotoksisuuden lieventämisessä on epäselvä.

Ennen hoidon aloittamista on potilasta tai hänen vanhempiaan informoitava mahdollisista haittavaikutuksista.

Stomatiitti ja neurologinen toksisuus voivat olla invalidisoivia, vaikkakaan ne eivät ole yleisiä tai pysyviä.

Leukopenia voi saavuttaa vaarallisen alhaisen tason, kun käytetään ylimpiä suositeltuja annoksia. Siksi on tärkeää noudattaa suositeltua annostusta.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus.

Toksisuus voi lisääntyä maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Jos leukosyyttiarvo laskee alle $2 \times 10^9/l$ vinblastiinihoidon jälkeen, potilasta tulee tarkkailla mahdollisen infektion varalta, kunnes leukopenia on korjaantunut.

Varovaisuutta on noudatettava sellaisten vanhusten suhteen, jotka ovat kakektisia tai joilla on laajalti haavautunut iho. Näillä potilailla leukopeniavaste voi olla erityisen voimakas.

Mikäli potilaalla on malignien solujen luumydinginfraatio, voi leukosyyttien ja verihiutaleiden määrä joskus laskea jyrkästi myös pienillä vinblastiiniannoksilla. Tällöin hoidon jatkaminen ei ole suositeltavaa.

Pienistä päivittäisistä annoksista ei ole hyötyä, vaikka kokonaisannos olisi sama / viikko. Suuret päivittäiset annokset pitkään käytettynä aiheuttavat kouristuksia, vaikean ja pysyvän keskushermostovaurion ja kuoleman.

Vahingossa silmiin joutunut vinblastiini ärsyttää voimakkaasti. Mikäli näin käy, silmää on huuhdeltava runsaalla vedellä.

Vaikkakaan trombosyyttiarvot eivät tavallisesti laske merkittävästi vinblastiinihoidon aikana, ne saattavat laskea (alle $150\,000/mm^3$) potilailla, joiden luumydingin on hiljattain vahingoittunut joko aikaisemman sädehoidon tai muun sytostaattihoidon takia. Jos potilas ei ole saanut aikaisemmin muita sytostaatteja tai sädehoitoa trombosyytit laskevat harvoin alle $150\,000/mm^3$ vaikka vinblastiini voi aiheuttaa merkittävää granulosityopeniaa. Yleensä trombosyytit palautuvat normaalitasolle muutamassa päivässä.

Kliinisesti leukopenia on vinblastiinin odotettu vaikutus ja leukopeniavaste on tärkeä hoidon tehon mittari vinblastiinihoidossa. Yleensä leukopenia on sitä vaikeampi ja pitempään kestävä, mitä isompia annoksia on käytetty. Lääkehoidon aiheuttaman leukopenian jälkeen valkosolutason palautuminen normaalitasolle on osoitus siitä, että valkosolutuotantomekanismi ei ole pysyvästi lamaantunut.

Tavallisesti valkosolutaso on palautunut normaaliksi sen jälkeen, kun valkosolut ovat käytännöllisesti katsoen hävinneet ääreisverestä.

Vinblastiinihoidon jälkeen valkosolutason voidaan odottaa olevan alimmillaan 5 - 10 päivän kuluttua lääkkeen viimeisestä antopäivästä laskettuna. Sen jälkeen valkosolut palautuvat suhteellisen nopeasti ja ovat tavallisesti normaalitasolla 7 - 14 päivän kuluttua. Jos ylläpito-hoidossa käytetään pienempiä annoksia, leukopenia ei ole välttämättä ongelma.

Vinblastiinin vaikutus punasolujen määrään ja hemoglobiiniin ei ole tavallisesti merkittävä, jos muu hoito ei hankaloita tilannetta. Potilaalla, jolla on maligni sairaus, saattaa olla anemia, vaikka hän ei saa mitään hoitoa.

Äärimmäistä huolellisuutta on noudatettava vinblastiinin ekstravasaaalisen injisoinnin välttämiseksi. Injektion osuminen laskimon viereen aiheuttaa selluliitin ja flebiitin. Jos ekstravasaaalisesti injisoitu määrä on suuri, injektiokohtaan syntyy kuolio, joka on hyvin kivulias ja voi kestää useita viikkoja parantuakseen. Kipua voi esiintyä vielä ekstravasatiokohdan paranemisen jälkeenkin.

Sytostaattiyhdistelmähoidossa (alkyloiva-aine, prokarbatsiini, prednisoni ja vinblastiini) on ilmaantunut palautuvaa amennorreaa, joka liitettiin näiden neljän lääkkeen yhteisannokseen. Vastaavalla hoidolla miehille ilmaantui atsoospermiaa, joka on usein palautumaton.

Ohjeet potilaalle: Potilasta on informoitava mahdollisista haittavaikutuksista sekä siitä, että mikäli potilaalla ilmenee kurkkukipuja, kuumetta, vilunväristyksiä tai suun haavaumia, lääkäriin tai hoitopaikkaan tulee ottaa yhteys välittömästi. Ohjeita tulee antaa mahdollisen ummetuksen varalta, ohimenevästä hiustenlähdöstä sekä kivuista, jotka voivat johtua tuumorin turpoamisesta. Pahoinvointi ja oksentelu ovat harvinaisia.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per injektio-pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Velbe-valmisteen laimentamiseen käytetään sellaisia liuoksia, että liuoksen pH pysyy 4 - 5 välillä. Laimentamiseen suositellaan fysiologista keittosuolaliuosta (joko säilytysaineen kanssa tai ilman). Liuokseen ei saa sekoittaa muita lääkkeitä.

Akuuttia hengenahdistusta sekä bronkospasmia on raportoitu vinka-alkaloidien annostuksen jälkeen. Näitä reaktioita on ilmennyt useimmiten, kun vinka-alkaloideja on käytetty yhdessä mitomysiini-C:n kanssa. Tehokkaat ja nopeat toimenpiteet voivat olla tarpeen etenkin, jos potilaalla on aikaisemmin ollut keuhkojen toiminnan vajausta. Reaktio voi alkaa minuutteja tai useita tunteja vinkainjektion jälkeen ja se voi ilmetä jopa 2 viikon kuluttua mitomysiiniannoksen jälkeen. Pitkäaikaista hoitoa vaativa hengenahdistus voi olla seurauksena, eikä seuraavaa vinblastiiniannosta suositella.

Fenytoiinin ja onkolyyttien samanaikainen käyttö lisää kouristuskohtausten mahdollisuutta ja siksi fenytoiiniannoksen tarkistaminen saattaa olla tarpeen vinblastiinihoidon aikana.

Käytettäessä varsinkin muiden ototoksisten onkolyyttien kanssa (esim. sisplatiini) on todettu harvoin 8. aivohermon vaurio (kuulon alenema tai huimaus).

Vinblastiini-bleomysiini-sisplatiini-yhdistelmähoidon aikana on ilmaantunut odottamatta sydäninfarkteja, aivoverenkierron häiriöitä sekä Raynaud'n oireyhtymä.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, jotka saavat samanaikaisesti lääkettä, joka metaboloituu sytokromi P450-isoentsyymiperheen CYP3A kautta ja potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö. Vinblastiinin ja tätä metaboliareittiä inhiboivan lääkkeen samanaikaisen käytön on raportoitu aikaistavan ja/tai pahentavan haittavaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vinblastiinia ei suositella raskauden aikana, raskautta harkitseville eikä imettäville äideille. Eläinkokeiden perusteella vinblastiinin voidaan olettaa olevan teratogeeninen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö vinblastiini äidinmaitoon. Sitä ei yleensä saa antaa imettäville naisille. Koska useat lääkeaineet kulkeutuvat äidinmaitoon ja koska on olemassa vaara, että vinblastiini aiheuttaa haittavaikutuksia imeväiselle, on tehtävä päätös joko lääkityksen tai imetyksen lopettamista huomioiden hoidon tarpeellisuus äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vinblastiini on voimakkaasti vaikuttava lääkeaine. Ennen lääkkeen annostelua potilasta ja/tai omaisia on varoitettava mahdollisista haittavaikutuksista.

4.8 Haittavaikutukset

Ennen hoidon aloittamista potilaalle pitää ilmoittaa mahdollisista haittavaikutuksista. Haittavaikutukset ovat suhteessa annoksen suuruuteen (huom. leukopenia). Hiustenlähtöä, leukopeniaa ja neurologisia vaikutuksia lukuun ottamatta haittavaikutukset eivät yleensä kestä 24 tuntia kauempaa. Neurologiset haittavaikutukset ovat harvinaisia, mutta ne kestävät yleensä yli vuorokauden.

Veri ja imukudos: Leukopenia (granulosytopenia), trombositopenia (myelosuppressio).

Iho ja ihonalainen kudos: Hiustenlähtö, injektiokohdan ärsytys, ihon rakkoilu.

Ruoansulatuselimistö: Ummetus, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, mahakivut, suolitukos, stomatiitti, ripuli, verenvuoto ruoansulatuskanavassa.

Hermosto: Parestesiat, syvien jänneheijasteiden katoaminen, perifeerinen neuritti, depressio, päänsärky, kouristukset, huimaus. Harvoin 8. aivohermon vaurio (kuulon alenema tai huimaus) varsinkin käytettäessä muiden ototoksisten onkolyttien kanssa (esim. sisplatiini).

Sydän ja verisuonisto: Kohonnut verenpaine, erittäin harvoin sydäninfarkti, angina pectoris ja ohimeneviä poikkeavuuksia EKG:ssä, jotka yhdistettiin koronaari-iskemiaan. Vinblastiini-bleomysiini-sisplatiini-yhdistelmähoidon aikana on ilmaantunut odottamatta sydäninfarkteja, aivoverenkierron häiriöitä sekä Raynaud'n oireyhtymä.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: Bronkospasmi ja hengenahdistus käytettäessä yhdessä mitomysiinin kanssa.

Umpieritys: Harvoin antidiureettisen hormonin erityshäiriö ja siihen liittyvä hyponatremia, jolloin virtsaan erittyy epätavallisen suuria määriä natriumia ("Inappropriate antidiuretic hormone secretion", SIADH).

Muut: Luukivut, heikkous, kivut tuumorikohdassa, leukakivut.

Pahoinvointia ja oksentelua voidaan hoitaa antiemeettisillä aineilla. Hiustenlähtö on usein osittaista ja joissakin tapauksissa hiukset kasvavat ylläpito-hoidon aikana. Jos lääkettä iv-annon yhteydessä joutuu runsaasti ympäröiviin kudoksiin, se johtaa terveen kudoksen kuoloon (ks. myös kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Mitä tahansa vinblastiiniannosta, joka johtaa verihiiutaleiden ja neutrofiilien katoon verestä ja selkäytimestä sekä näiden prekursorien eliminoitumiseen selkäytimestä, pitäisi tarkastella hengenvaarallisena annoksena. Annos, joka aiheuttaa tämän kaikilla potilailla ei ole tiedossa. Yliannostus, joka sattuu useana perättäisenä päivänä annetun infuusion seurauksena, saattaa olla toksisempi kuin sama kokonaisannos, joka on annettu nopeana iv-injektiona.

Velbe-valmisteelle ei ole spesifistä antidoottia. Maksan vajaatoimintaa potevilla toksisuus korostuu, koska vinblastiini erittyy sapen kautta. Yliannostustapauksissa saattaa oireenmukainen hoito olla tarpeen.

Koska haittavaikutukset ovat annoksesta riippuvia, myös liika-annoksen oireet ovat samoja, mutta ilmenevät voimakkaampina. Pahimmassa tapauksessa yliannostus voi aiheuttaa hengenvaarallisen luuydinsuppression. Neurotoksisuutta (samanlaista kuin vinkristiinin aiheuttama) saattaa esiintyä. Stomatiitti ja neurologinen toksisuus, vaikkakaan eivät tavallisia, saattavat olla invalidisoivia.

Hoito

Liika-annoksen hoitona voidaan käyttää:

1. antidiureettisen hormonin häiriintyneestä erityksestä johtuvien oireiden hoitoa (nesterajoitus ja loopdiureetti),
2. antikonvulsivista lääkitystä sekä
3. toimenpiteitä ileuksen estämiseksi ja hoitamiseksi. Lisäksi tulee seurata
4. sydän- ja verenkiertoelinten toimintaa ja
5. määrittää verenkuvan päivittäin verensiirtotarpeen ja infektioriskin arvioimiseksi.

Suun kautta otetussa yliannoksessa dialyysin tai kolestyramiinin käytöstä ei ole tietoa. Suositellaan lääkehiilen antoa suun kautta ja tarvittaessa mahan tyhjentämistä. Toistuva lääkehiilen anto saattaa nopeuttaa lääkkeen eliminaatiota.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, kasvi-alkaloidit ja muut luonnontuotteet, vinka-alkaloidit ja analogit, ATC-koodi: L01CA01

Vinblastiinisulfaatti on Vinca roseasta (L) eristetty alkaloidi, jonka molekyyli sisältää sekä indoli- että dihydroindolirakenteen. Vinblastiini näyttää vaikuttavan antimetaboliittina, joka häiritsee glutamiinihapon solunsisäistä aineenvaihduntaa. Se vaikuttaa myös neoplastisiin soluihin siten, että solunjakautuminen pysähtyy metafaasiin.

Sillä on myös vaikutuksia solujen energian tuotantoon ja nukleiinihapposynteesiin. Vinblastiini aiheuttaa leukopenian ja sen pääasiallinen vaikutus kohdistuu myeloosiin leukosyytteihin.

Leukopenian aste riippuu annoksen suuruudesta. Valkosolumäärän oletetaan olevan pienimmillään 5 - 10 päivän kuluttua viimeisestä vinblastiiniannoksesta. Arvot palautuvat sen jälkeen n. 7 - 14 päivän

kuluessa. Pienillä ylläpitoannoksilla leukopenia ei ole yleensä ongelma. Vinblastiinin vaikutus punasolujen määrään ja hemoglobiiniin on yleensä merkityksetön, jollei muu hoito vaikuta niihin. Trombosytopeniaa tavataan yleensä potilailla, jotka vastikään ovat saaneet luuydintä lamaavaa säde- tai lääkehoitoa. Tämä vaikutus häviää yleensä muutamassa päivässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Vinblastiini jakautuu nopeasti kudoksiin ja eliminoituu kolmivaiheisesti iv-injektion jälkeen. Jakautumisvaiheen ensimmäinen puoliintumisaika on 3,7 minuuttia, keskimmäisen vaiheen 1,6 tuntia ja terminaalinen puoliintumisaika on 24,8 tuntia. Keskilokeron tilavuus on 70 % kehon painosta, mikä todennäköisesti kuvastaa nopeaa lääkeaineen sitoutumista veren kiertäviin aineosiin. Lääke sitoutuu kudoksiin palautuvasti. Kudosvarastot ovat matalat 4 ja 6 vuorokauden kuluttua injektioista.

Koska vinblastiini erittyy pääasiassa sappeen, sen haittavaikutukset saattavat lisääntyä, jos maksan eritystoiminta on häiriintynyt. Vinka-alkaloidit metaboloituvat maksan sytokromi P450 isoentsyymiperheen CYP3A:n kautta. Näiden entsyymien toimintaa inhiboivien lääkkeiden samanaikainen käyttö tai maksan toimintahäiriö saattavat heikentää ko. metaboliareittiä (ks. myös kohta 4.5).

Syöpäpotilailla tritiumilla merkitystä vinblastiinista kertyi 10 % radioaktiivisuudesta ulosteisiin ja 14 % virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirillä ja rotilla tehtyjen tutkimusten perusteella ei ole saatu selviä todisteita vinblastiinin karsinogeenisuudesta. Eläinkokeissa on havaittu metafaasin pysähdys ja sukusolujen degeneratiivisia muutoksia.

Negatiiviset mutageenisuustestien tulokset tukevat myös tätä seikkaa. Hiirellä oli siemennesteen poikkeavuuksia, mutta lisätutkimukset eivät osoittaneet koirashiirten hedelmällisyyden laskua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Rikkihappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Velbe-valmisteen laimentamiseen käytetään sellaisia liuoksia, että liuoksen pH pysyy 4 - 5 välillä. Laimentamiseen suositellaan natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (säilytysaineen kanssa tai ilman). Liuokseen ei saa sekoittaa muita lääkkeitä.

6.3 Kesto aika

Injektiokuiva-aine: 3 vuotta.

Valmis säilytysainetta sisältävä injektioneste: 24 tuntia.

6.4 Säilytys

2 °C – 8 °C (jääkaapissa).

Valmis liuos säilyy 24 tuntia 2 °C – 8 °C (jääkaapissa).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Velbe injektiokuiva-aine on pakattu tyyppin I lasia olevaan injektiopulloon, jossa on kumitulppa. Kumitulppa on varmistettu alumiinirengaalla ja muovisuojuksella.

Pakkausko: Injektiokuiva-aine liuosta varten 1 x 10 mg.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Varoitus. Ainoastaan iv-käyttöön. Vinblastiinin intratekaalinen antotapa on fataali. Velbe-valmistetta sisältävään ruiskuun suositellaan merkintää: ”Varoitus, ainoastaan iv-käyttöön, intratekaalinen antotapa on fataali”.

Liuksen valmistaminen. Velbe-valmisteen käyttöliuos, jonka pitoisuus on 1 mg/ml, valmistetaan lisäämällä Velbe-injektiokuiva-aineeseen 10 ml steriiliä 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (voi sisältää säilytysaineena fenolia tai bentsyylialkoholia). Muita liuottimia ei suositella.

10 mg vinblastiinisulfaattia vastaa 0,011 mmol.

Valmiin vinblastiinisulfaattiliuksen pH:n tulee olla välillä 4 - 5. Liuoksen tulee olla kirkas ja väritön.

Sytostaattien käsittelyssä tulee noudattaa annettuja ohjeita, ks. myös käyttöohje.

Valmis liuos säilyy 2 °C – 8 °C (jääkaapissa) 24 tuntia. Liuokset, jotka eivät sisällä säilytysainetta käytetään välittömästi.

Annosta ei tule laimentaa suuriin määriin nestettä (ts. 100 - 200 ml) eikä antaa hitaana infuusiona, koska tämä lisää laskimoärsytystä ja ekstravasaation riskiä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stada Nordic ApS
Marielundvej 46 A
DK- 2730 Herlev
Denmark

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9379

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 1986 (ensimmäinen lupa 2.11.1966)
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3. huhtikuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.6.2020