

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 tapauskuvausten perusteella, joissa vinkristiinia on annettu erehdyksessä intratekaalisesti, **tulee aloittaa välittömästi seuraavat toimenpiteet:**

1. Poistetaan lannepiston kautta niin paljon selkädinnestettä 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 volyyminmittauksella 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 luumydinfiltraatio, 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 luumydin 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 merkitsevä, 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 ekstravasaalisen injisoinnin välttämiseksi. Injektion osuminen laskimon viereen aiheuttaa selluliitin ja flebiitin. Jos ekstravasaalisesti injisoitu määrä on suuri, injektiokohtaan syntyy kuolio, joka on hyvin kivulias ja voi kestää useita viikkoja parantuaakseen. Kipua voi esiintyä vielä ekstravasaatiokohtaan 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 kudokset: 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.

Terveysthuollon 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 verihituleiden 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 antidootia. 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 tyhjennystä. Toistuva lääkehiilen anto saattaa nopeuttaa lääkkeen eliminaatiota.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, kasvialkaloidit 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 myelooisiin leukosyytteihin.

Leukopenian aste riippuu annoksen suuruudesta. Valkosolun määrän 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 degeratiivisia 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 alumiinirenkaalla 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”.

Liuoksen 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 vinblastiinisulfaattiliuoksen 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
Tanska

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

4.12.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Velbe 10 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 10 mg frystorkat vinblastinsulfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning. Endast för intravenös användning.

Nästan vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hodgkins sjukdom (stage III & IV, Ann Arbor-klassificering), lymfocytlymfom, histiocytlymfom, mycosis fungoides (avancerad), avancerad testikelcancer, Kaposis sarkom, Letterer-Siwes sjukdom, koriankarcinom och bröstcancer som är resistent mot annan terapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Personen som administrerar Velbe ska vara insatt i användningen av vinblastin.

Endast för intravenös användning. Intratekal administrering av vinblastin är fatal.

Det rekommenderas att sprutan som innehåller Velbe förses med följande märkning: Varning, får endast ges i.v. Intratekal injektion är fatal.

Vuxna: behandling med Velbe påbörjas vanligtvis med 3,7 mg/m². **För barn** är startdosen 2,5 mg/m². Därefter räknas leukocyterna för att patientens vinblastinkänslighet kan bedömas. Dosen fastställs enligt leukopeniresponen. *Injektionen ska inte ges oftare än en gång i veckan.*

Det rekommenderas att dosen halveras till patienter med direkt bilirubinvärde i serum > 50 µmol/l. Eftersom vinblastin huvudsakligen utsöndras via levern, rekommenderas det inte att dosen minskas för patienter med nedsatt njurfunktion.

För dosering kan t.ex. följande tabell med en dosökning med en veckas mellanrum användas:

	Dos mg/m ² kroppsyt/vecka Vuxna	Dos mg/m ² kroppsyt/vecka Barn
1:a dos	3,7	2,5
2:a dos	5,5	3,75
3:e dos	7,4	5,0
4:e dos	9,25	6,25
5:e dos	11,1	7,5
Maximaldos	18,5	12,5

Dosen kan ökas enligt tabellen tills den maximala dosen (vuxna högst 18,5 mg/m², barn högst

12,5 mg/m²) har uppnåtts. Vissa vuxna kan få leukopeni med dosen 3,7 mg/m², vissa först med dosen 11,1 mg/m², och dosen 18,5 mg/m² är sällan nödvändig. När antalet leukocyter är 3 x 10⁹/l efter förra dosen, ska dosen inte längre ökas. När denna leukopenirespons har uppnåtts, ska dosen minskas med ett steg – denna dos är en underhållsdos, som ges en gång i veckan.

Den vanliga dos som ges per vecka är ungefär 5,5–7,4 mg/m². *Nästa dos vinblastin ska ges först när antalet leukocyter är minst 4 x 10⁹/l.* Ibland kan en onkolytisk effekt uppnås före leukopenieffekten och då är en dosökning inte nödvändig.

Före injicering ska man försäkra sig om att kanylen sitter rätt i venen.

Den färdiga lösningen kan administreras intravenöst via flervägskran under pågående infusion eller som direkt intravenös injektion. Injektionen bör ta ungefär 1 minut. Försiktighet ska iakttas vid administrering av injektionen i venen för att extravasalt läckage av vinblastin inte sker.

Dosen ska inte spädas med stora volymer av vätska (dvs. 100–200 ml) eller ges som en långsam infusion eftersom detta ökar risken för venös irritation och extravasation.

Det rekommenderas inte att vinblastin administreras i extremiteter med nedsatt blodcirkulation orsakad av tumör, flebit eller varicer.

Observera: Det är viktigt att välja en så stor ven som möjligt och försäkra sig om att kanylen sitter rätt i venen före injicering av Velbe.

Om läkemedel hamnar i den omkringliggande vävnaden under den intravenösa administreringen orsakar det kraftig irritation och injektionen ska avbrytas omedelbart. Eventuellt resterande läkemedel administreras i en annan ven. En lokal hyaluronidasinjektion och uppvärmning av injektionsstället underlättar distributionen av läkemedlet samt anses minska smärta och risken för cellulit.

Anvisningar för hantering av onkolytiska medel ska följas.

4.3 Kontraindikationer

Bakterieinfektioner ska hanteras innan behandling med Velbe initieras.

Behandling med vinblastin får inte initieras om antalet leukocyter är mindre än 4 x 10⁹/l såvida leukopeni inte beror på sjukdomen som behandlas.

Överkänslighet mot vinblastin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varning: Personen som administrerar Velbe ska vara insatt i användningen av vinblastin. ***Endast för intravenös användning.***

Intratekal administrering av Velbe är fatal. Det rekommenderas att sprutan som innehåller Velbe förses med följande märkning: ”Varning, får endast ges i.v. Intratekal injektion är fatal”.

Efter oavsiktlig, intratekal administrering är akut, neurokirurgisk intervention nödvändig för att förebygga progredierande förlamning ledande till död. Hos ett mycket begränsat antal patienter har livshotande paralyt med efterföljande död undvikits, dock med allvarliga, bestående neurologiska bristsymtom.

I de fall som rapporterats har man använt Ringer-laktatlösning, som kan ersättas med 9 mg/ml natriumkloridlösning. Baserat på publicerat material om fall där vinkristin administrerats av misstag via en intratekal infart, **ska följande behandling initieras omedelbart:**

1. Avlägsna via lumbalpunktion så mycket cerebrospinalvätska som ur säkerhetssynpunkt är möjligt.

2. Inför en epiduralkateter i subaraknoidalrummet via en intervertebral infart superiort om den initiala lumbala infarten. Spola spinalkaviteten med Ringer-laktatlösning. Genast när färskt frusen plasma är tillhands, fortsatt spolning med Ringer-laktatlösning i vilken 25 ml frusen plasma är tillsatt i 1 liter Ringer-laktatlösning.
3. En kateter införs i hjärnans sidoventrikel. Fortsätt med administreringen av Ringer-laktatlösning via katetern och låt spolningsvätskan komma ut via den lumbala utfarten till ett slutet dränagesystem.

Enbart Ringer-laktatlösning ges som kontinuerlig infusion med en hastighet på 150 ml/timme eller på 75 ml/timme när färskt frusen plasma har tillsatts i Ringer-laktatlösningen.

Spolningshastigheten ska justeras så att en proteinnivå av 1500 mg/l bibehålls i spinalvätskan.

Följande åtgärder har också vidtagits, även om de kanske inte är nödvändiga:

10 g glutaminsyra har administrerats intravenöst som en kontinuerlig infusion i 24 timmar, följt av 500 mg per oralt 3 gånger dagligen under 1 månad. 100 mg folsyra har administrerats intravenöst som en bolusdos och därefter som infusion med en hastighet av 25 mg/timme under 24 timmar, följt av en 25 mg bolusdos var 6:e timme under en vecka. 50 mg pyridoxin har administrerats som en infusion i 30 minuter var 8:e timme. Betydelsen av dessa substanser för att reducera neurotoxiciteten är inte fastställd.

Innan behandlingen påbörjas ska patienten eller patientens föräldrar informeras om möjliga biverkningar.

Stomatit och neurotoxicitet kan vara invalidiserande, men inte är vanliga eller bestående.

Leukopeni kan uppnå en farligt låg nivå när de högsta rekommenderade doserna används. Därför är det viktigt att följa den rekommenderade dosen.

Försiktighet ska iaktas för de patienter som har en ischemisk hjärtsjukdom.

Toxiciteten kan öka hos patienter med nedsatt leverfunktion. Om leukocytnivån sjunker under $2 \times 10^9/l$ efter behandling med vinblastin ska patienten övervakas för eventuell infektion tills leukopenin har korrigerats.

Försiktighet ska iaktas för äldre patienter som är kakektiska eller har stora ytor skadad hud. Hos dessa patienter kan leukopeniresponsen vara särskilt kraftig.

Om patienten har benmärgsinfiltration av maligna celler kan antalet leukocyter och trombocyter ibland minska kraftigt också vid låga vinblastindoser. I detta fall rekommenderas inte att behandlingen fortsätts.

Låga dagliga doser är inte till nytta även om den totala dosen per vecka skulle vara samma. Höga dagliga doser under en lång tid orsakar kramper, en svår och bestående skada på centrala nervsystemet och död.

Om vinblastin hamnar i ögonen av misstag, kan allvarlig irritation förekomma. Om detta sker ska ögonen sköljas med en riklig mängd vatten.

Även om trombocytnivån inte vanligtvis minskar betydligt under behandlingen med vinblastin kan de minska (under $150\,000/mm^3$) hos patienter vars benmärg nyligen har skadats antingen på grund av en tidigare strålbehandling eller annan cytostatikabehandling. Om patienten inte tidigare har fått andra cytostatika eller strålbehandling minskar trombocytterna sällan under $150\,000/mm^3$ även om vinblastin kan orsaka betydande granulocytopeni. Vanligen återställs trombocytterna till normal nivå inom några dagar.

Kliniskt är leukopeni en förväntad effekt av vinblastin och leukopeniresponsen är en viktig mätare av behandlingens effekt vid vinblastinbehandlingen. Vanligtvis är leukopenin desto svårare och långvarigare ju större doser man använt. Efter leukopeni orsakad av läkemedelsbehandling är återställningen av leukocytnivån till normal nivå ett tecken på att leukocytproduktionsmekanismen

inte är permanent dämpad. Vanligen har leukocytnivån återställts till normal nivå efter att leukocyterna praktiskt taget har försvunnit från perifera blodet.

Efter vinblastinbehandlingen kan leukocytnivån förväntas vara som lägst 5–10 dagar efter den senaste administreringsdagen av läkemedlet. Efter detta återställs leukocyterna relativt snabbt och ligger vanligen på normal nivå efter 7–14 dagar. Om lägre doser används vid underhållsbehandlingen, är leukopeni nödvändigtvis inget problem.

Vinblastins effekt på antalet röda blodkroppar och hemoglobin är vanligtvis inte signifikant om någon annan behandling inte försvårar situationen. Patienter med en malign sjukdom kan ha anemi, även om de inte får någon behandling.

Extrem försiktighet ska iaktas för att undvika extravasal injicering av vinblastin. Injicering bredvid venen orsakar cellulit och flebit. Om den extravasalt injicerade mängden är stor uppstår en nekros vid injektionsstället, som är mycket smärtsam och kan vara i flera veckor innan den läker. Smärta kan förekomma ännu efter att extravasationsstället har läkt.

Vid kombinationsbehandling med cytostatika (alkylerande medel, prokarbazin, prednison och vinblastin) har reversibel amenorré förekommit. Detta förknippades med en kombinerad dos av dessa fyra läkemedel. Hos män förekom med motsvarande dos azoospermi som vanligen är irreversibel.

Anvisningar till patienten: Patienterna ska informeras om eventuella biverkningar och om de får halsont, feber, frossa eller munsår ska de omedelbart kontakta läkaren eller vårdstället. Anvisningar ska ges för eventuell förstoppning, övergående håravfall samt smärtor som kan bero på svullnad av tumören. Illamående och kräkningar är sällsynta.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Velbe ska spädas ut med sådana lösningar att lösningens pH hålls inom ramarna 4–5. För utspädning rekommenderas fysiologisk natriumkloridlösning (med eller utan konserveringsmedel). Lösningen får inte blandas med andra läkemedel.

Akut andnöd och bronkospasmer har rapporterats efter administrering av vinkaalkaloider. Dessa reaktioner har oftast förekommit när vinkaalkaloider har använts i kombination med mitomycin-C. Effektiva och snabba åtgärder kan behövas, om patienten har tidigare haft nedsatt lungfunktion. Reaktionen kan börja minuter eller flera timmar efter en vinkainjektion och reaktionen kan till och med förekomma 2 veckor efter administrering av mitomycin. Följderna kan vara andnöd som kräver långtidsbehandling och nästa dos vinblastin rekommenderas inte.

Samtidig användning av fenytoin och onkolytiska medel kan öka risken för krampanfall. Det kan vara nödvändigt att granska fenytonindosen under behandling med vinblastin.

Vid samtidig användning med andra ototoxiska onkolytiska medel (t.ex. cisplatin) har skada på den 8:e hjärnnerven (hörselnedsättning eller yrsel) rapporterats sällan.

Under kombinationsbehandling av vinblastin-bleomycin-cisplatin har oväntad hjärtinfarkt, cirkulationsstörningar och Raynauds syndrom förekommit.

Försiktighet ska iaktas för patienter, som samtidigt får läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450 CYP3A-isoenzymfamiljen samt för patienter som har en leverfunktionsrubbnings. Samtidig användning av vinblastin och läkemedel som hämmar denna metabola väg har rapporterats tidigare lägga och/eller förvärra biverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Vinblastin rekommenderas inte under graviditet, till kvinnor som överväger graviditet eller under amning. Baserat på djurstudier kan man anta att vinblastin är teratogent.

Amning

Det är okänt om vinblastin utsöndras i bröstmjolk. Vinblastin får vanligtvis inte ges till ammande kvinnor. Eftersom flera läkemedel utsöndras i bröstmjolk och det finns en risk för att vinblastin orsakar biverkningar hos spädbarnet, måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen efter att man tagit hänsyn till fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vinblastin är ett läkemedel med stark effekt. Före administrering av läkemedlet ska patienten och/eller anhöriga varnas för eventuella biverkningar.

4.8 Biverkningar

Innan behandlingen påbörjas ska patienten informeras om möjliga biverkningar. Biverkningar är dosberoende (obs. leukopeni). Biverkningar förutom alopeci, leukopeni och neurologiska biverkningar försvinner vanligen inom 24 timmar. Neurologiska biverkningar är sällsynta, men kan vara över ett dygn.

Blodet och lymfsystemet: Leukopeni (granulocytopeni), trombocytopeni (myelosuppression).

Hud och subkutan vävnad: Alopeci, smärta på injektionsstället, hudblåsor

Magtarmkanalen: Förstoppning, aptitlöshet, illamående, kräkningar, buksmärter, tarmstopp, stomatit, diarré, blödning i magtarmkanalen.

Centrala och perifera nervsystemet: Parestesi, bortfall av djupa senreflexer, perifer neurit, depression, huvudvärk, konvulsioner, yrsel. Sällan skada på den 8:e hjärnnerven (hörselnedsättning eller yrsel) särskilt vid användning med andra ototoxiska onkolytiska medel (t.ex. cisplatin).

Hjärtat och blodkärl: Högt blodtryck, mycket sällan hjärtinfarkt, angina pectoris och övergående förändringar i EKG, som är förknippade med koronarischemi. Under kombinationsbehandling av vinblastin-bleomycin-cisplatin har oväntad hjärtinfarkt, cirkulationsstörningar och Raynauds syndrom förekommit.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: Bronkospasm och andnöd vid användning i kombination med mitomycin.

Endokrina systemet: Sällan störning i ADH-sekretion, som är förknippade med hyponatremi då ovanligt stora mängder natrium utsöndras i urinen ("Inappropriate antidiuretic hormone secretion", SIADH).

Övriga: Bensmärta, svaghet, smärta på tumörstället, käksmärta.

Illamående och kräkningar kan behandlas med antiemetika. Alopeci är ofta partiellt och i några fall växer håret under underhållsbehandlingen. Om läkemedel hamnar i den omkringliggande vävnaden rikligt under den intravenösa administreringen orsakar det nekros i den friska vävnaden (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas

att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Vilken som helst vinblastindos som leder till brist på trombocyter och neutrofiler i blodet och ryggmärgen samt till eliminering av prekursorer från ryggmärgen ska granskas som en livsfarlig dos. Det är inte känt vilken dos till alla patienter som förorsakar detta. Överdoser som sker till följd av infusion som administrerats under flera dagar i rad kan vara mer toxisk än samma helhetsdos given som snabb, intravenös injektion.

Det finns ingen specifik antidot mot Velbe. Toxicitet kan vara starkare hos patienter med nedsatt leverfunktion eftersom vinblastin utsöndras i gallan. Vid överdosering kan stödjande behandling vara nödvändigt.

Eftersom biverkningar är dosrelaterade, är symtomen vid överdosering likadana men kraftigare. I värsta fall kan överdosering orsaka myelosuppression som kan vara livshotande. Neurotoxicitet (likadan som orsakat av vinkristin) kan förekomma. Stomatit och neurologisk toxicitet kan vara invalidiserande, men inte är vanliga.

Behandling

Vid överdosering kan behandling inkludera:

1. behandling av symtom som beror på olämplig utsöndring av antidiuretiskt hormon (begränsat vätskeintag och loopdiuretika)
2. antikonvulsivt medel samt
3. åtgärder för att förhindra och behandla ileus. Man bör därtill övervaka
4. kardiovaskulära systemet och
5. kontrollera blodbild dagligen för att bedöma behovet av blodtransfusion och risken för infektioner.

Det finns inga data om dialys eller användning av kolestyramin vid *peroral* överdosering. Det rekommenderas att medicinskt kol administrerats peroralt och vid behov magsköljning. Upprepad administrering av medicinskt kol kan accelerera läkemedlets eliminering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tumörer och rubbningar i immunsystemet, växt alkaloider och andra naturprodukter, vincaalkaloider och analoger, ATC-kod: L01CA01.

Vinblastinsulfat är en alkaloid som har isolerats ur *Vinca rosea* (L) och vars molekyl innehåller både en indol- och dihydroindolstruktur. Det verkar som att vinblastin verkar som antimetabolit, som stör glutaminsyras metabolism i cellerna. Det verkar också på neoplastiska celler så att cellernas fördelning stoppar i metafase.

Det har också effekter på cellernas energiproduktion och nukleinsyrasyntes. Vinblastin orsakar leukopeni och dess huvudsakliga effekt riktas på myeloiska leukocyter. Graden av leukopeni är dosberoende. Antalet leukocyter antas vara som lägst 5–10 dagar efter den sista vinblastindosen. Efter detta återställs värdena inom cirka 7–14 dagar. Vid låga underhållsdoser är leukopeni vanligen inte ett problem. Vinblastins effekt på antalet röda blodkroppar och hemoglobin är vanligen obetydlig, om inte

någon annan behandling påverkar dem. Trombocytopeni förekommer ofta hos patienter som nyligen fått strål- eller läkemedelsbehandling som dämpar benmärgen. Denna effekt försvinner vanligen inom några dagar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vinblastin distribueras snabbt i vävnaderna och elimineras i tre faser efter en intravenös injektion. Den första halveringstiden under distributionsfasen är 3,7 minuter, den andra är 1,6 timmar och den terminala halveringstiden är 24,8 timmar. Det mellersta kompartmentets volym är 70 % av kroppsvikten, vilket sannolikt återspeglar läkemedlets snabba bindning till de cirkulerande komponenterna i blodet. Läkemedlet binder reversibelt till vävnaderna. Vävnadsdepåerna är låga 4 och 6 dagar efter injektionen.

Eftersom vinblastin huvudsakligen utsöndras i gallan, kan dess biverkningar vara starkare hos patienter med en leversjukdom som försämrar utsöndringen. Vinkaalkaloider metaboliseras via leverns cytokrom P450 CYP 3A-isoenzymfamiljen. Samtidig användning av läkemedel som hämmar dessa enzyms funktion eller leverfunktionsrubbnig kan försvaga den metabola vägen i fråga (se även avsnitt 4.5).

Hos cancerpatienter utsöndrades 10 % av radioaktivitet av tritiummärkt vinblastin i feces och 14 % i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier med råttor och mus har inte på ett konklusivt sätt visat karcinogenicitet av vinblastin. I djurstudier observerades stopp i metafase och degenerativa förändringar i könscellerna. Detta stöds också av negativa resultat från mutagenicitetstest. Hos möss konstaterades avvikelser i sperma, men tilläggsstudier visade inte någon minskning av fertiliteten hos hanmöss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (för att justera pH)

Svavelsyra (för att justera pH)

6.2 Inkompatibiliteter

Velbe ska spädas ut med sådana lösningar att lösningens pH hålls inom ramarna 4–5. För utspädning rekommenderas natriumkloridlösning 9 mg/ml (med eller utan konserveringsmedel). Lösningen får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Pulver till injektionsvätska: 3 år.

Färdigberedd injektionsvätska med konserveringsmedel: 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

2 °C–8 °C (i kylskåp).

Färdigberedd lösning förvaras 24 timmar vid 2 °C–8 °C (i kylskåp).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Velbe pulver till injektionsvätska är förpackad i en injektionsflaska av typ I glas med en gummipropp. Gummiproppen är förseglad med en aluminiumring och ett plastskydd.

Förpackning: Pulver till injektionsvätska, lösning 1 x 10 mg.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varning. Endast för intravenös användning. Intratekal administrering av vinblastin är fatal. Det rekommenderas att sprutan som innehåller Velbe förses med följande märkning: ”Varning, får endast ges i.v. Intratekal injektion är fatal”.

Beredning av lösningen: Velbe lösning med koncentrationen 1 mg/ml bereds genom tillsats av 10 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (kan innehålla fenol eller bensylalkohol som konserveringsmedel) till Velbe pulver till injektionsvätska. Andra lösningsmedel rekommenderas inte.

10 mg vinblastinsulfat motsvarar 0,011 mmol.

Färdigberedd vinblastinsulfatlösning ska ha ett pH på 4–5. Lösningen ska vara klar och färglös.

Angivna anvisningar för hantering av cytostatika ska följas, se även bruksanvisning.

Färdigberedd lösning förvaras 24 timmar vid 2 °C–8 °C (i kylskåp). Lösningar utan konserveringsmedel ska användas omedelbart.

Dosen ska inte spädas med stora volymer av vätska (dvs. 100–200 ml) eller ges som en långsam infusion för att den ökar risken för venös irritation och extravasation.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Nordic ApS
Marielundvej 46 A
DK-2730 Herlev
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9379

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 november 1986 (det första godkännandet 2 november 1966)

Datum för den senaste förnyelsen: 3 april 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.12.2020