

1. LEGEMIDLETS NAVN

Velbe 10 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Vinblastinsulfat 10 mg

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Palliativ behandling, vanligvis i kombinasjon med andre cytostatika ved Hodgkins sykdom (stadium III og IV), non-Hodgkins lymfomer, maligne testistumorer, koriokarsinom og Kaposis sarkom. Maligne sykdommer som svarer noe sjeldnere på vinblastin er malignt melanom og nyrekarsinom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Skal kun gis intavenøst. Kraftig lokal smerte og vevsskade vil oppstå hvis løsningen kommer subkutant under den intravenøse administrering. Hvis dette skulle skje, må injeksjonen avbrytes umiddelbart. Dosen skal gis som intravenøs injeksjon i løpet av ca. 1 minutt, vanligvis ikke oftere enn 1 gang pr. uke. Doseringen er individuell og følger leukopenisvaret. Det kan være fornuftig å starte behandlingen med en enkeltdose på 0,1 mg/kg. Deretter bør doseringen avpasses til leukocytt-tallet. Følgende enkle skjema for *ukentlig dosering* kan tjene som veiledning:

Dose	Voksne	Barn
1. uke	3,7 mg/m ² kroppsoverflate	2,5 mg/m ² kroppsoverflate
2. uke	5,5 mg/m ² kroppsoverflate	3,75 mg/m ² kroppsoverflate
3. uke	7,4 mg/m ² kroppsoverflate	5,0 mg/m ² kroppsoverflate
4. uke	9,25 mg/m ² kroppsoverflate	6,25 mg/m ² kroppsoverflate
5. uke	11,1 mg/m ² kroppsoverflate	7,5 mg/m ² kroppsoverflate

Opptapping av doseringen etter overstående skjema kan foretas **inntil** den dosen som reduserer leukocytt-tallet til 3000 celler /mm³. Det er store individuelle forskjeller i leukopenisvaret. Maksimal ukedose er 18,5 mg/m² kroppsoverflate for voksne og 12,5 mg/m² kroppsoverflate for barn. Merk: I noen tilfeller kan onkolytisk effekt oppnås før den leukopeniske effekt. Det er da ingen grunn til å øke doseringen videre. Bruk av små mengder vinblastin daglig over lengre perioder er ikke anbefalt, selv om den resulterende ukentlige dose kan være lik den anbefalte. *Advarsel: Kun til intravenøs bruk. Intratekal administrering er fatal.* Det er svært viktig å forsikre seg om at sprøyten er korrekt plassert i venen før noe av løsningen blir injisert. Hvis noe lekker ut til det omliggende vev under den intravenøse administrering, kan det forårsake kraftig irritasjon. Injeksjonen må da avbrytes øyeblikkelig, og det som ev. er igjen av dosen, skal gis gjennom en annen vene.

4.3 Kontraindikasjoner

Ingen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Brukes med forsiktighet til pasienter med malign celleinfiltrasjon i benmargen, leucocytt- og platetallet har noen ganger falt hurtig selv etter moderate doser av vinblastin. Hvis leukocyttallet er lavere enn 4000 celler/mm³ bør preparatet ikke gis. Intraketal administrering av vinblastin er fatal. Videre bruk av vinblastin er ikke anbefalt. Pasienter med kakeksi eller sårdannelse i huden kan utvikle en uttalt leukopenisk reaksjon, og disse pasientene skal derfor behandles med største forsiktighet. Videre bruk av vinblastin er ikke anbefalt. Lave doser av vinblastin daglig over lengre tid er ikke anbefalt, selv om den resulterende ukentlige dose kan være lik den anbefalte. Dette gir minimal eller ingen terapeutisk effekt sammenlignet med intermitterende dosering, og kan gi alvorlige bivirkninger som kramper, alvorlig og permanent skade på sentralnervesystemet og også dødsfall er rapportert. Må ikke komme i kontakt med øynene. Irritasjon og/eller korneal sårdannelse kan oppstå. Øyet skal vaskes umiddelbart og grundig med vann eller saltvann. Intratekal administrasjon av vinblastin er fatal.

Dersom vinblastin administreres intratekalt ved feiltakelse er umiddelbar neurokirurgisk intervensjon nødvendig for å hindre tiltagende paralyse og påfølgende død. Hos et lite antall pasienter er livstruende paralyse og påfølgende død forhindret, men medførte neurologiske skader med begrenset restitusjon. Basert på publisert litteratur om tilfeller med overlevelse, skal følgende prosedyre igangsettes umiddelbart hvis vinblastin er gitt intraketalt.

1. Fjern så mye cerebrospinalvæske som sikkerhetsmessig forsvarlig ved lumbal aksess.
 2. Sett et epiduralt kateter inn i subaraknoidalrommet via mellomrommet i ryggvirvlene over initial lumbal aksess. Flush med Ringer Laktat oppløsning. Plasma bestilles, og 25 ml plasma tilsettes hver liter Ringer Laktat.
 3. En neurokirurg setter et intraventrikulært dren eller kateter. Fortsett flushing av cerebrospinalvæske. Væsken fjernes ved lumbal aksess forbundet med et lukket dreneringssystem. Ringer Laktat oppløsning skal gis ved kontinuerlig infusjon med 150 ml/time, eller med en hastighet på 75 ml/time når plasma er tilsatt.
- Infusjonshastigheten justeres slik at proteinnivået i spinalvæsken er på 150 mg/dl.

Følgende prosedyre er også anvendt, men trenger ikke være nødvendig:

10 gram glutaminsyre gis intravenøst over 24 timer, etterfulgt av 500 mg 3 ganger daglig oralt i 1 måned. Folinsyre gis intravenøst som 100 mg bolus, deretter som infusjon med 25 mg/time i 24 timer. Deretter gis bolusdoser med 25 mg hver 6. time i en uke. Pyridoksin gis med en dose på 50 mg hver 8. time ved intravenøs infusjon over 30 minutter. Glutaminsyre, folinsyre og pyridoksins roller i redusering av neurotoksisitet er uklare.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Akutte pustevansker og alvorlig bronkospasme er rapportert ved bruk av vinblastin. Disse reaksjonene er vanligvis oppstått når vinblastin er gitt i kombinasjon med mitomycin-C. Reaksjonen kan komme innen minutter eller timer etter administrasjon og kan finne sted opp til 2 uker etter en dose med mitomycin-C. Vinblastin skal ikke administreres på nytt.

Spesiell aktsomhet må utvises når vinblastinsulfat brukes i kombinasjon med andre ototoksiske medikamenter som platinaholdige onkolytika. Forsiktighet må utvises hos pasienter som samtidig

bruker medikamenter som metaboliseres via cytokrom P-450-systemet i leveren, undergruppe CYP 3A, eller hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt fordi erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyreforsøk viser reproduksjonstoksiske effekter (misdannelser, embryo/føtotoksisitet) som indikerer en mulig risiko for humane fostre. Vinblastin skal ikke brukes under graviditet.

Amming: Hvor mye vinblastinsulfat som går over i morsmelk er ikke kjent. Det er mulig at barn som ammes kan skades. Vinblastinsulfat skal ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke andre maskiner.

4.8 Bivirkninger

Pasienten skal orienteres om muligheten for utvikling av bivirkninger og betydningen av en hurtig rapportering av slike skal forklares før behandlingen. Frekvensen av bivirkninger synes å være doserelaterte. Med unntak av leukopeni og håravfall har bivirkningene sjelden vart lenger enn ett døgn. Graden av leukopeni er relatert til størrelsen av dosen og er bestemmende for hvilken dose som skal anvendes.

Blod:

Leukopeni. Trombocytopeni og myelosuppresjon er rapportert.

Endokrine:

En sjelden gang er syndromet som følger inadekvat sekresjon av ADH beskrevet.

Gastrointestinale:

Obstipasjon, magesmerter, kvalme, oppkast, ileus og stomatitt.

Brekningene lar seg vanligvis kontrollere med antiemetika.

Hud:

Alopecia, reaksjoner på injeksjonsstedet.

Hørsel:

Behandling med vinka-alkaloider har i sjeldne tilfeller resultert i både vestibular og auditiv skade på 8. hjernenerve. Manifestasjonene inkluderer partiell eller total døvhets som kan være forbigående eller permanente, og balanseproblemer.

Luftveier:

Dyspne og alvorlige bronkospasmer er rapportert ved bruk av vinkristin. Disse reaksjonene er vanligvis oppstått når vinblastin er gitt i kombinasjon med mitomycin-C.

Neurologiske:

Perifer neuritt, forbigående tap av senereflekser, parestesier, kramper, hodepine.

Sirkulatoriske:

Cerebrovaskulær hendelse (i kombinasjon med cisplatin og bleomycin), hypertensjon, myokard infarkt

(i kombinasjon med cisplatin og bleomycin), Raynauds fenomen (i kombinasjon med cisplatin og bleomycin).

Øvrige:

Smerter fra tumorområdet. Aspermia er rapportert hos menn.

4.9 Overdosering

Administrering av mer enn anbefalt dose kan forventes å gi bivirkninger i en forsterket form. I tillegg vil neurotoxicitet tilsvarende for vinkristin kunne oppstå.

Hovedeffekten ved betydelig overdosering av vinblastin vil berøre granulocytopoiesen, og er potensielt livstruende.

Behandling: Støtteterapi som bør omfatte:

- 1) Forebygge bivirkninger som følge av syndromet for inadekvat sekresjon av antidiuretisk hormon;
- 2) Administrasjon av krampeløsende midler;
- 3) Forebygge og behandle ileus;
- 4) Overvåking av det kardiovaskulære system;
- 5) Daglige blodtelling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytostaticum, vincaalkaloid. ATC-kode: L01C A01.

Virkningsmekanisme: Undersøkelser både in vitro og in vivo tyder på at vinblastin utøver sin antineoplastiske effekt både som antimetabolitt og som mitosehemmer. Interfererer med metabolismen av glutaminsyre. Det er vist at glutaminsyre kan reversere den antineoplastiske effekten hos mus, og at glutaminsyre kan beskytte mot ellers dødelige doser av preparatet. Enkelte undersøkelser tyder på effekt på produksjonen av celleenergi nødvendig for mitosen, og at preparatet interfererer med nukleinsyresyntesen. Cancerceller påvirkes slik at celledelingen stanser i metafase. Vinblastin viser noe immunosuppressiv aktivitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Studier av pasienter med cancer har vist et trefasisk mønster av serumeliminering etter rask intravenøs injeksjon av vinblastin. Den initiale, midterste og terminale halveringstid er henholdsvis 3,7 minutter, 1,6 timer og 24,8 timer. Volumet av central compartment er 70% av kroppsvekten, noe som tyder på rask vevsbinding til elementer i blodet. Utstrakt reversibel vevsbinding forekommer. 48-72 timer etter injeksjon er det lave kroppslage av preparatet.

Metabolisme: Vinblastin metaboliseres i cytokrom P-450-systemet, undergruppe CYP 3A.

Utskillelse: Hovedsaklig via gallen. Toksisiteten av preparatet kunne øke ved nedsatt leverfunksjon. 10 % av en injisert dose gjenfinnes i faeces, 14 % i urinen, mens resten ikke er lokalisert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gitt til drektige mus, rotter eller hamstere gir vinblastinsulfat en økning i antall misdannelser, embryoletalitet og veksthemming hos fostre. Vinblastin var ikke mutagent i *Salmonella typhimurium*, men ga kromosomforandringer i CHL celler, inkludert kromatidbrudd og søsterkromatidutbyttinger. Tilgjengelige data tyder ikke på at vinblastinsulfat er karsinogent i forsøksdyr. Spermie abnormaliteter

er vist hos mus, mens andre studier ikke viser nedgang i fertiliteten hos hann mus. Median letal dose i mus er 10 mg/kg, og i rotter 2,9 mg/kg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ingen

6.2 Uforlikeligheter

Vinblastinsulfat må ikke fortynnes i oppløsninger som øker eller reduserer pH utenfor området 3,5 til 5,5. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning: 3 år

Bruksferdig injeksjonsvæske: 24 timer

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning: Oppbevares ved 2°C - 8°C (i kjøleskap).

Bruksferdig injeksjonsvæske: Skal oppbevares mellom 15°C - 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Følg prosedyrer for korrekt bruk og behandling av cytostatika ved tilberedning og destruksjon av rester, avfall og brukt utstyr.

Tilsetning til hetteglasset av 10 ml natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske (med eller uten konserveringsmiddel), gir en ferdig oppløsning på 1 mg/ml. Oppløsningen er klar. Dosen kan gis direkte i en pågående intravenøs infusjon med natriumklorid 9 mg/ml, eller direkte i en vene. I begge tilfelle bør injeksjonen fullføres i løpet av ca. 1 minutt. Legemidler til parenteralt bruk skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging.

Når vinblastin dispenseres i en annen beholder enn den originale, for eksempel en sprøyte, må denne merkes og forsegles:

“Forseglingen skal ikke fjernes før injeksjonen. Kun til intravenøs bruk. Fataalt hvis gitt intratekalt”.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

STADA Nordic Aps
Marienlundvej 46 A
DK-2730 Herlev
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4315

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

27. oktober 1961 / 27. oktober 2001

10. OPPDATERINGSDATO

08.02.2019