

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Velbe 10 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 10 mg vinblastinsulfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning

Färdigberedd injektionsvätska har pH 4-5

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hodgkins sjukdom samt koriokarcinom som är resistent mot annan terapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Velbe bör ske av läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Velbe får ej ges intratekalt. Intratekal administrering är oftast fatal.

Velbe injiceras intravenöst via flervägsran under pågående infusion eller som direkt intravenös injektion. Injektionen bör ta ungefär 1 minut. Injektionen bör ej ges oftare än 1 gång i veckan.

Rekommenderad dos

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

Doseringen bör ökas tills man får ca 3×10^9 leukocyter/l. Därefter bör ingen doshöjning göras. Om leukopeni uppstår, ges nästa dos först då antalet leukocyter åter är mer än 4×10^9 /l.

Nedsatt leverfunktion

Dosen bör reduceras med 50% till patienter med serumbilirubin-värde över 51 mikromol/l.

Behandlingskontroll

Profylaktiska åtgärder bör vidtas för att motverka förstoppning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot vinblastin.

Velbe skall ej ges till patienter med granulocytopeni såvida denna inte beror på sjukdomen som behandlas.

Velbe skall ej ges vid samtidig bakterie-infektion. Infektionen bör vara under kontroll innan behandling med Velbe initieras.

4.4 Varningar och försiktighet

Leverinsufficiens. Risk för akut bronkospasm och/eller andnöd föreligger speciellt när vincaalkaloider ges i kombination med mitomycin. Dessa reaktioner kan antingen uppträda direkt efter injektionen eller efter flera timmar och har även rapporterats då vincaalkaloider givits upp till 2 veckor efter sista dosen av mitomycin. Symtomen är vanligtvis övergående men kan i enstaka fall kvarstå och kräva behandling. Velbe får ej återinsättas. Stor försiktighet skall också iakttas då vincaalkaloiderna kombineras med andra ototoxiska läkemedel t ex cisplatin och karboplatin.

Observera, att intratekal administrering av Velbe vanligen 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 paralyser med efterföljande död undvikits, dock med uttalad neurologisk sequele och med begränsad symtomregress i efterförloppet. Baserat på publicerat material om handläggningen av dessa svåra fall, dvs en administrering av Velbe av misstag via en intratekal infart, bör följande behandling initieras omedelbart efter feladministreringen. I de fall som rapporterats har Ringer-laktat lösning använts vid spinalspolningen enligt nedan, här är den dock ersatt med steril 0,9% natriumkloridlösning.

1. Avlägsna via lumbalpunktion så mycket cerebrospinalvätska som ur säkerhetssynpunkt är möjligt.
2. Inför en epiduralkateter i subarahnoidalrummet via en intervertebral infart superiort om den initiala lumbala infarten. Spola spinalkaviteten med steril 0,9% natriumkloridlösning.
3. Beställ färskt frusen plasma och tillsätt 25 ml till varje 1000 ml steril 0,9% natriumkloridlösning.
4. Låt en neurokirurg införa ett intraventrikulärt drän alternativt en kateter. Fortsätt med spinalspolning med vätskedränage via den lumbala utfarten och till ett slutet dränagesystem. Steril 0,9% natriumkloridlösning ges som kontinuerlig infusion med 150 ml/tim eller med 75 ml/tim när färskt frusen plasma har tillsatts. Infusionshastigheten skall justeras så att en proteinnivå av 150 mg/dl bibehålls i spinalvätskan.

Följande åtgärder har också beskrivits som tillägg utöver det ovan beskrivna men tillägget kan dock ej bedömas som essentiellt då substansernas betydelse för att reducera neurotoxiciteten ej är fastställd.

- Glutaminsyra har administrerats intravenöst 10 mg över 24 timmar, följt av 500 mg per oralt 3 gånger dagligen under 1 månad.
- Folinasyra har administrerats intravenöst som en 100 mg bolusdos och därefter infunderats med en hastighet av 25 mg/tim under 24 timmar, följt av en 25 mg bolusdos var 6:e timme under 1 vecka.
- Pyridoxin har administrerats intravenöst 50 mg över 30 minuter var 8:e timme.
-

Hjälpämne

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

Metabolismen av vincaalkaloiderna medieras via cytokrom P450 CYP 3A isoenzymer. Samtidig tillförsel av andra läkemedel som hämmar dessa isoenzymer, t ex itrakonazol, kan orsaka allvarligare biverkningar och snabbare uppträdande av dessa. I kombination med mitomycin, andra neurotoxiska eller ototoxiska läkemedel kan allvarliga biverkningar uppkomma, se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Vinblastin misstänks orsaka allvarliga fosterskador under graviditet (se 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter). Under graviditet skall vinblastin ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot riskerna för fostret. Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling med vinkristin.

Amning

Uppgift saknas om vinblastin passerar över i modersmjölk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant

4.8 Biverkningar

Biverkningar hos Velbe synes vara dosberoende. Leukopeni är vanligen den dosbegränsande faktorn.

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Endokrina systemet		SIADH (förhöjd ADH-sekretion)	
Centrala och perifera nervsystemet		perifer neuropati bortfall av djupa senreflexer parestesi	konvulsioner
Öron			partiell eller total dövhet
Blodkärl	granulocytopeni anemi trombocytopeni	hypertoni	
Magtarmkanalen	förstoppning illamående kräkningar	paralytisk ileus munblåsor faryngit	blödande enterokolit
Hud och subkutan vävnad	alopeci lokala reaktioner på injektionsstället		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	kraftlöshet buksmärta bensmärta anorexi smärta på tumörstället käksmärta	huvudvärk	

Hjärtinfarkt, Raynauds sjukdom och cerebrovaskulär påverkan har rapporterats vid samtidig administrering av cisplatin och bleomycin.

Alocepin är ofta reversibel under pågående behandling.

Azoospermi och amenorré kan inträffa hos postpubertala patienter som behandlats med flera cytostatika samtidigt.

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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot. Erfarenhet av överdosering med vinblastin är begränsad. Den huvudsakliga effekten av överdosering är en ytterligare förstärkt myelosuppression som kan vara livshotande. Det är inte känt vilken dos till patient som förorsakar detta. Överdoser som sker under längre tids infusion kan vara mer toxisk än samma dos given som snabb, intravenös injektion.

Vid överdosering bör stödjande behandling ges för att förhindra biverkningar på grund av olämplig utsöndring av vasopressin. Detta kan göras genom att begränsa vätskeintaget och behandla med diuretika som påverkar Henleys slynga och distala njurtubuli. Andra åtgärder kan vara behandling med antikonvulsivt medel, lavemang eller laxermedel, övervakning av kardiovaskulära systemet och bestämning av blodkroppar för att vid behov ge blodtransfusion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatikum, ATC-kod: L01CA01.

Den verksamma beståndsdelen i Velbe, vinblastinsulfat, är ett semisyntetiskt derivat av vinblastin, en alkaloid som har isolerats ur *Catharanthus roseus* G. Don (*Vinca rosea* Linn.). Vinblastin är vävnadsretande. Vinblastins verkningsmekanism är ej helt klarlagd. Vinblastin är cykelspecifikt och hämmar celldelningen i metafasen. Korsresistens som dock ej är fullständig kan förekomma mellan vindesin, vinkristin och vinblastin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös injektion av vinblastin sjunker serumkoncentrationen trifasisk. Plasmahalveringstiden i den slutliga eliminationsfasen är 17-32 timmar. Utsöndringen sker sannolikt huvudsakligen i galla. Mindre än 15% av en engångsdos utsöndras i urin och ca 10% utsöndras i feces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Varken *in vivo*- eller *in vitro*-tester har på ett konklusivt sätt visat att vinblastin har mutagen effekt. Gängse carcinogenicitetsstudier har inte utförts. Reproduktionstoxikologiska studier tyder på att vinblastin påverkar såväl spermatogenes som oogenes och är teratogent och embryotoxiskt i flera djurslag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (för att justera pH)
Svavelsyra (för att justera pH).

6.2 Inkompatibiliteter

Velbe får ej blandas med andra läkemedel och skall ej spädas med injektionsvätskor som ändrar pH.

6.3 Hållbarhet

3 år.

24 timmar för färdigberedd lösning som förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Obruten flaska och färdigberedd lösning skall förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas, 10 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För att erhålla en lösning innehållande 1 mg/ml tillsätts 10 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml för injektion, varvid en klar lösning erhålles. Injektionen bör ta ungefär 1 minut.

Velbe är endast avsett för intravenös injektion.

Intratekal administrering leder vanligen till döden. Lämpligt är, att förse ev. förfyllda sprutor med texten "*Får endast ges i v.* Intratekal injektion leder till döden".

Om läckage till intilliggande vävnader sker, ger detta upphov till kraftig irritation och administrering bör avbrytas omedelbart. Eventuell kvarstående mängd bör ges i annan ven. Lokal värme fördelar den feladministrerade dosen och brukar minska obehaget. Kontamination i ögonen vid administrering av Velbe bör undvikas. Om patient eller vårdare av misstag får stänk av preparatet i ögonen, bör omedelbar grundlig ögontvätt med vatten företagas. Beträffande administreringsteknik och hanteringsföreskrifter hänvisas till arbetarskyddsstyrelsens föreskrifter 1984:8 "Cytostatika".

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Nordic ApS
Marielundvej 46 A
2730 Herlev
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

7042

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1963-12-31

Datum för den senaste förnyelsen: 2007-07-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-11-09