

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eldisine 5 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kylmäkuivattu vindiiniisulfaatti 5 mg

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine liuosta varten. Vain iv-käyttöön.

Ulkonäöltään Eldisine on valkea jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lasten akuutti lymfaattinen leukemia, non-Hodgkinin lymfoomat, maligni melanooma, keuhkosityöpä ja pitkälle edennyt rintasyöpä. Kroonisen myelooisen leukemian blastikriisi. Eräillä potilailla on kroonisen myelooisen leukemian kroonisen vaiheen huomattava leukosytoosi saatu vindiinihoidolla nopeasti korjautumaan ja näin on vältetty leukafereesihoidolta.

Eldisine annetaan yleensä kombinaatiohoitona muiden onkolyttisten aineiden kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Eldisineä antavan henkilön tulee olla perehtynyt vindiiniin käyttöön.

Ainoastaan iv -käyttöön. Eldisinen intratekaalinen antotapa on fataali.

Eldisine-injektionestettä sisältävään ruiskuun suositellaan merkintää: ”Varoitus, vain iv –käyttöön, intratekaalinen antotapa on fataali”.

Lääke voidaan annostella laskimoon kahdella eri tavalla:

a) Tavallinen Eldisine-annos on lapsilla 4 mg/m^2 ja aikuisilla 3 mg/m^2 bolusinjektiona laskimoon 7-10 päivän välein. Injektio annetaan 1-3 minuutin aikana.

b) Lasten leukemiassa on käytetty myös annostusta 2 mg/m^2 päivässä bolusinjektiona laskimoon kahtena perättäisenä päivänä, joiden jälkeen pidetään 5-7 päivän tauko. Sen jälkeen annostus uusitaan.

Potilaan valkosolut lasketaan ennen seuraavaa annosta, jotta voidaan arvioida potilaan vindiiniherkkyys. Optimaalinen vindiiniannos aiheuttaa lievän tai kohtalaisen leukopenian.

Tavallinen annos aikuisilla, joiden luuytimen toiminta on normaali, on 3 mg/m^2 1-3 min injektiona laskimoon kerran viikossa. Maksimaalinen valkosoluarvojen lasku tapahtuu yleensä 3-5 päivän kuluttua ja arvo normalistuu 7-10 päivän kuluttua.

Vindiiniin aiheuttamaa pitkäaikaista valkosoluarvon laskua alle $2,5 \times 10^9/l$ on vältettävä. Aikuisilla leukemiapotilailla saattaa olla tarpeen lisätä annostusta toivotun vaikutuksen saavuttamiseksi.

Suurin käytetty kokonaisannos viikossa on ollut 4 mg/m^2 .

Aikuisilla, joilla on luuydindepressio muun aikaisemman hoidon vuoksi, käytetään pienempiä vindiiniannoksia. Jos luuydindepressio johtuu sairaudesta, käytetään täysiä annoksia, jotta luuytimen toiminta saataisiin palautumaan. Tämä on tehtävä tarkassa valvonnassa.

Lapset sietävät yleensä 4 mg/m^2 kerran viikossa 1-3 min injektiona laskimoon.

Pienten päivittäisten Eldisine-annosten käyttämistä pitkiä aikoja akuutin lymfaattisen leukemian hoidossa lapsilla ei suositella, vaikka viikkoannos tällöin olisikin samansuuruinen kuin suositeltu annostus. Tällaisen annostelun ei ole osoitettu juurikaan parantavan terapeutista vaikutusta mutta kylläkin lisäävän haittavaikutuksia.

Annostusohjetta tulee noudattaa tarkoin.

Koska vindesiinisulfaatti erittyy pääasiassa maksan kautta, annosta voidaan joutua tarkistamaan maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Ei ole suositeltavaa antaa vindesiiniä 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 Eldisine 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

Lääkkeen aiheuttama vaikea granulositytopenia tai vaikea trombositopenia.

Vaikea bakteeri-infektio. Infektio on hoidettava ennen Eldisine-hoidon aloittamista.

Charcot-Marie-Tooth syndrooma (myeliinikatomoito).

Vindesiiniä ei tule antaa samanaikaisesti sädehoidon kanssa, jos maksa on hoitokentässä.

Tiedossa oleva yliherkkyys vindesiinille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitus. Eldisineä antavan henkilön tulee olla perehtynyt vindesiinin käyttöön. ***Ainoastaan iv -käyttöön.*** *Eldisine intratekaalinen antotapa on fataali.*

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

Mikäli Eldisine-injektionestettä 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 natriumkloridiliuksella. Niiden julkaistujen tapauskuvauksen perusteella, joissa vindesiiniä on annettu erehdyksessä intratekaalisesti, **tulee aloittaa välittömästi seuraavat toimenpiteet:**

1. Poistetaan lannepiston kautta niin paljon selkäydinnestettä kuin mahdollista.
2. Epiduraalikatetrin kautta, joka on asetettu subarahnoidaalitilaan alkuperäisen lannepiston suhteen ylempään nikamaväliin, aloitetaan huuhtonta Ringerin laktaattiliuksella. Niin pian kuin tuoretta jääplasmaa on saatavilla, huuhtelua jatketaan Ringerin laktaattiliuksella, johon 1 litraan on sekoitettu 25 ml jääplasmaa.
3. Asetetaan katetri aivojen sivukammioon, jonka kautta jatketaan Ringerin laktaattiliuksen antoa ja huuhtelunesteen annetaan poistua lannepistolla asetetun katetrin 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.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus.

Suosittelua annostusta on noudatettava. Vindesiinin neurotoksisuus on yleensä ollut lievempää ja vähemmän progredioivaa kuin vinkristiinin. Haittavaikutusten vakavuus kuten neurotoksisuus, granulositytonia, alopesia ja suolen motiliteetin väheneminen vaihtelevat yksilöittäin.

Suoliston motiliteetin heikkenemisestä mahdollisesti aiheutuvaan ummetukseen on syytä varautua ennaltaehkäisevin toimin.

Varovaisuutta on noudatettava, jos vindesiini on aiheuttanut akuuttia vatsakipua. Paralyyttinen ileus voi olla merkittävä riski, jos ko. hoitoa jatketaan. Etenkin jos hoitosuunnitelmassa on nostaa vindesiinin annosta.

Kliinisesti leukopenia on vindesiinin odotettu vaikutus ja leukopeniavaste on tärkeä hoidon tehon mittari vindesiinihoidossa. Yleensä leukopenia on sitä vaikeampi ja pitempään kestävä mitä isompia annoksia on käytetty.

Vindesiinihoidon jälkeen valkosolutaso voidaan odottaa olevan alimmillaan 3-5 päivän kuluttua lääkkeen viimeisestä antopäivästä laskettuna. Sen jälkeen valkosolut palautuvat suhteellisen nopeasti ja ovat tavallisesti normaalitasolla 7-10 päivän kuluttua.

Kun vindesiiniä annetaan viikon välein trombosyyttien määrä joko pysyy ennallaan tai nousee. Merkitsevää trombosytopeniaa on havaittu satunnaisesti, erityisesti jos vindesiiniä on annettu useammin kuin kerran viikossa. Trombosytopeniaa ilmenee todennäköisemmin silloin, jos potilaalla on ollut trombosytopenia (alle 100000 solua/mm³) ennen lääkityksen aloittamista.

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

Joissakin tapauksissa vindesiinin annostusta on jouduttu neurotoksisuuden vuoksi vähentämään tilapäisesti tai hoito on jouduttu keskeyttämään väliaikaisesti.

Jos vindesiiniä annetaan potilaalle, jolla on neuromuskulaarinen sairaus tai joka käyttää muita mahdollisesti neurotoksisia lääkkeitä, on kiinnitettävä erityistä huomiota annostukseen ja seurattava neurologisia haittavaikutuksia.

Äärimmäistä huolellisuutta on noudatettava vindesiinin 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 parantuakseen. Kipua voi esiintyä vielä ekstravasaatiokohdan paranemisen jälkeenkin (ks. myös kohta 4.2 Huomautus).

Vindesiinin joutumista silmään kliinisesti käytettävänä pitoisuuksina on varottava. Jos niin käy, seurauksena on vaikea ärsytys ja/tai sarveiskalvon haavauma. Silmä on huuhdottava heti huolellisesti runsaalla vedellä tai keittosuolaliuoksella.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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 vinka-injektion jälkeen ja se voi ilmetä jopa 2 viikon kuluttua mitomysiiniannoksen jälkeen. Pitkäaikaista hoitoa vaativa hengenahdistus voi olla seurauksena, eikä seuraavaa vindesiiniannosta suositella.

Fenytoiinin ja onkolyyttien samanaikainen käyttö lisää kouristuskohtausten mahdollisuutta ja siksi fenytoiiniannoksen tarkistaminen sekä sen veripitoisuuksien mittaaminen sopivan annoksen löytämiseksi saattaa olla tarpeen vindesiinihoidon aikana. Yhteisvaikutus voi johtua fenytoiinin heikentyneestä imeytymisestä sekä kiihtyneestä metaboliasta ja eliminaatiosta.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, jotka saavat samanaikaisesti lääkettä, joka metaboloituu sytokromi P450-isoentsyymiperheen CYP 3A kautta ja potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö. Vindesiinin ja itrakonatsolin (tunnettu inhibiittori) samanaikaisen käytön on raportoitu pahentavan neuromuskulaarisia haittavaikutuksia.

4.6 Raskaus ja imetys

Vindesiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole voitu varmistaa. Eläinkokeiden perusteella vindesiini voi aiheuttaa sikiövaurioita, jos sitä annetaan raskauden aikana. Näin ollen sen etuja on punnittava huolellisesti sen haittoja vastaan ennen valmisteen antamista raskaana oleville potilaille.

Vindesiiniä ei yleensä saa antaa imettäville naisille. Ei tiedetä, erittykö vindesiini äidinmaitoon, koska riittävää tutkimustietoa ei ole käytettävissä. Koska useat lääkeaineet kulkeutuvat äidinmaitoon ja koska on olemassa vaara, että vindesiini aiheuttaa haittavaikutuksia imeväiselle, on tehtävä päätös joko lääkityksen tai imetyksen lopettamisesta huomioiden hoidon tarpeellisuus äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttöön

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

4.8 Haittavaikutukset

Yleensä vindesiinin haittavaikutusten esiintyvyys riippuu annoksen suuruudesta. Leukopenia rajoittaa tavallisesti annoksen suuruutta. Neurotoksisuus on tavallista. Eriasteista alopesiaa esiintyy, mutta se voi olla vain osittaista, ja hiukset kasvavat yleensä uudestaan jo ylläpito-hoidon aikana. Trombosytopeniaa ei ole yleensä havaittu käytettäessä yhtä bolusinjektiota viikossa, mutta sitä on ilmoitettu muilla annostasoilla ja potilailla, joilla on luuydindepressiota.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

Kardiovaskulaariset: Erittäin harvoin on raportoitu sydämeen liittyviä haittavaikutuksia, kuten sydäninfarkti, angina pectoris, ja ohimeneviä poikkeavuuksia EKG:ssä, jotka liittyivät koronaari-iskemiaan.

Ruuansulatuskanava. Pahoinvointi, oksentelu, ummetus, stomatiitti, ileus, ripuli, ruokahaluttomuus, vatsakipu (pahoinvointi ja oksentelu vastaavat yleensä antiemeetti- hoidolle).

Neurologiset: Parestesiat, perifeerinen neuropatia, leukakipu, masentuneisuus, syvien jännerefleksien häviäminen, päänsärky, kouristukset. Harvoin 8. aivohermon vaurio (kuulon alenema tai huimaus) varsinkin käytettäessä muiden ototoksisten onkolyyttien kanssa (esim. sisplatiini).

Hematologiset: Granulosytopenia ja trombosytopenia.

Hengityselimet: Bronkospasmi ja hengenahdistus käytettäessä yhdessä mitomysiinin kanssa.

Iho: Hiustenlähtö, injektiokohdan ärsytys, makulaarinen ihottuma.

Muut: Luusto- ja lihaskivut, yleinen heikkouden tunne, tuumorikohdan kipu, puistatukset, kuume.

4.9 Yliannostus

Oireet

Koska haittavaikutukset ovat annoksesta riippuvia, myös liika-annoksen oireet ovat samoja, mutta ilmenevät voimakkaampina.

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.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Vindesiini on Vinca-alkaloidien ryhmään kuuluva solunsalpaaja.

ATC-koodi on L01CA03.

Eldisine on vinblastiinin, Vinca rosea kasvista eristetyn alkaloidin puolisynteettisen johdoksen suola.

Vindesiini pysäyttää mitoosin metafaasivaiheeseen. In vitro tutkimukset ovat osoittaneet, että vindesiini estää malignien solujen tunkeutumisen terveeseen kudokseen.

Koe-eläimillä ja ihmisillä vindesiinin eliminoituminen tapahtuu lähinnä sappiteitse.

Hematologiset vaikutukset : Vindesiini aiheuttaa ohimenevää leukopeniaa ja leukosyyttiarvot ovat tärkeä hoidon suuntaviiva. Mitä suurempia annoksia yleensä käytetään sitä voimakkaampi ja pitempiaikainen leukopenia on. Vindesiinin antamisen jälkeen valkosoluarvojen voidaan odottaa olevan matalimmillaan 3-5 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta. Valkosoluarvot korjaantuvat tavallisesti 7-10 päivän kuluttua lääkkeen annostelusta.

Jos potilas on vastikään saanut luuydintä lamaavaa hoitoa (sädehoitoa tai solunsalpaajia), saattaa esiintyä trombosytopeniaa. Trombosytopeniaa ei tavallisesti esiinny, jos potilas saa bolusinjektion kerran viikossa. Trombosyyttiarvon nousua on esiintynyt niillä, joilla vindesiini on aiheuttanut granulositytopeniaa.

5.2 Farmakokinetiikka

Vindesiinin farmakokinetiikka muistuttaa muiden vinka-alkaloidien farmakokinetiikkaa. Vindesiini jakautuu nopeasti kudoksiin ja eliminoituu kolmivaiheisesti iv-injektion jälkeen.

Vinka-alkaloidit metaboloituvat pääasiassa maksan kautta ja erittyvät pääasiassa sappeen. Ne metaboloituvat maksan sytokromi P450 isoentsyymiperheen CYP 3A:n kautta. Näiden entsyymien toimintaa inhiboivien lääkkeiden samanaikainen käyttö tai maksan toimintahäiriö saattavat heikentää ko. metaboliareittiä (ks. myös kohta 4.5).

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläintutkimukset viittaavat siihen, että vindesiini saattaa olla teratogeeninen.

Hiirellä tappavan iv-annoksen mediaani on $6,3 \pm 0,6$ mg/kg ja rotalla $2,0 \pm 0,2$ mg/kg.

Rotilla tehdyissä fertilitteetitutkimuksissa, kun vindiiniä annettiin kaksi kertaa viikossa $0,025$ mg/kg ja $0,05$ mg/kg, se oli hyvin siedetty eikä sillä havaittu vaikutuksia naaraiden tai koiraiden fertilitettiin.

Vindiiniisulfaatti ei ollut mutageeninen *Salmonella typhurium*illa tehdyssä *in vitro*-kokeessa.

Vinka-alkaloidien ei ole havaittu olevan karsinogeenisiä karsinogeenisyyttä tutkivissa standardikokeissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli 25 mg.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Eldisineä ei saa sekoittaa muiden solunsalpaajien eikä muiden lääkkeiden kanssa samaan pulloon eikä antaa samaan suoneen muiden lääkkeiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta. Valmis liuos 24 tuntia.

6.4 Säilytys

$2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ (jääkaapissa). Valmis liuos säilytetään $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ (jääkaapissa)

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

Pakkauskoko: Injektiokuiva-aine liuosta varten 1 x 5 mg.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Varoitus. Ainoastaan iv -käyttöön. Vindiinin intratekaalinen antotapa on fataali. Eldisine-injektionestettä sisältävään ruiskuun suositellaan merkintää: ”Varoitus, vain iv -käyttöön, intratekaalinen antotapa on fataali”.

Liuoksen valmistaminen: Injektioliuos valmistetaan lisäämällä 5 ml natriumkloridiliuosta 9 mg/ml tai steriiliä vettä, joka kaadetaan hitaasti pitkin injektiopullon seinämää, jotta aine pölyäisi mahdollisimman vähän pullosta ilmastointikanyylin kautta ympäristöön. Valmiin liuoksen pitoisuus on 1 mg/ml. Näin saatu Eldisine-liuos voidaan joko injisoida infuusioletkuun tiputuksen aikana (fysiologinen natriumkloridiliuos tai isotoninen glukosiliuos) tai antaa 1-3 min. injektiona laskimoon. Valmis liuos säilyy 24 t jääkaapissa. Eldisineä ei saa sekoittaa muiden solunsalpaajien eikä muiden lääkkeiden kanssa samaan pulloon eikä antaa samaan suoneen muiden lääkkeiden kanssa.

Sytostaattien käsittelyssä tulee noudattaa annettuja ohjeita, ks. myös käyttöohje.
Käyttämättä jäänyt liuos hävitetään asianmukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PharmaCoDane ApS, Marielundvej 46 A,
DK- 2730 Herlev, Denmark

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8590

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.11.1983 /13.6.1997

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12. 12. 2003