

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vinblastine Teva, 1 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga 10 ml vial sisaldab 10 mg vinblastiinsulfaati.

1 ml süstelahust sisaldab 1 mg vinblastiinsulfaati.

INN. *Vinblastinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 10 ml vial sisaldab 90 mg naatriumkloriidi (vastab 35 mg naatriumile).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Vinblastine Teva on selge, värvitu kuni helekollane lahus.

Osmolaarsus 286 mOsm/l; pH 3,5...5,5.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vinblastiini võib manustada monoteerapiana või koos teiste tsütostaatiliste ravimite ja/või kiiritusraviga järgnevate pahaloomuliste kasvajate raviks:

- mitte-Hodgkini lümfoom
- Hodgkini tõbi
- kaugelearenenud munandikartsinoom
- korduv või metastaatiline rinnanäärmevähk (kui antratsükliinidel põhinevad raviskeemid ei ole tulemusi andnud)
- Langerhansi rakkude histiotsütoos (histiotsütoos X)

4.2 Annustamine ja manustamisviis

See ravim on mõeldud ainult intravenosseks kasutamiseks. Seda tohivad manustada ainult isikud, kes on kogenud vinblastiini manustamisel.

TEISTE MANUSTAMISTEEDE KAUDU MANUSTATUNA SURMAV. AINULT INTRAVENOOSSEKS KASUTAMISEKS.

Juhul kui ravimit manustatakse kogemata intratekaalselt, vt lõik 4.4.

Ravimi kasutamise ja käsitlemise kohta vt lõik 6.6.

Enne iga manustamist on vajalik jälgida neutrofiilide arvu.

Annustamine

Algannus

Täiskasvanud

Mõistlik on alustada ravi ühekordse annusega 0,1 mg/kg (3,7 mg/m²) intravenoosselt (i.v.) üks kord nädalas, millele järgneb leukotsüütide arvu hindamine, selgitamaks patsiendi tundlikkust ravimi suhtes.

Lapsed

Mõistlik on alustada ravi ühekordse annusega 2,5 mg/m² i.v., millele järgneb leukotsüütide arvu hindamine, selgitamaks patsiendi tundlikkust ravimi suhtes.

Säilitusannus

Vinblastine Teva kasutamisest tingitud leukopeenia on varieeruv. Seetõttu ei ole soovitatav ravimit manustada sagedamini kui üks kord seitsme ööpäeva jooksul. Vinblastine Teva igapäevane kasutamine väikestes annustes ei ole soovitatav isegi siis, kui nädalane koguanus on sama suur kui soovitatud annus, kuna toksilisuse nähtude esinemissagedus ja raskusaste võivad suurenedada. Algannust võib igal nädalal suurendada – täiskasvanutel 0,05 mg/kg (või 1,8 mg/m²) võrra ja lastel 1,25 mg/m² võrra. Tavaline annus on 5,5...7,5 mg/m² ning täiskasvanutel on keskmiseks annuseks 0,15 kuni 0,2 mg/kg või 4 kuni 6 mg/m². Lõpetage annuse edasine suurendamine, kui saavutatud on maksimaalne annus, mille juures on leukotsüütide arv vähenenud ligikaudu 3000-ni/mm³. Mõnedel patsientidel võib leukopeenia tekkida juba annuse 0,1 mg/kg (või 3,7 mg/m²) juures, teistel on selleks vaja suuremat annust kui 0,3 mg/kg (või 11,1 mg/m²) ja väga harva 0,5 mg/kg (18,5 mg/m²). Siiski jääb enamikel patsientidel nädalane annus vahemikku 0,15 ja 0,2 mg/kg. Kui jõutakse Vinblastine Teva annuseni, mis põhjustab ülalmainitud leukopeeniat, tuleb igal nädalal säilitusannusena manustada annus, mis on võrdne enne viimast annuse suurendamist manustatud annusega. Seega saab patsient ravimit maksimaalses annuses, mis ei põhjusta leukopeeniat. Täiskasvanutel on maksimaalseks annuseks 0,5 mg/kg (või 18,5 mg/m²). Lastel on tavaliseks annuseks 7,5 mg/m², monoterapia korral on manustatud ka 12,5 mg/m².

Vinblastine Teva järgmise annuse võib manustada ainult siis, kui leukotsüütide arv on suurenenud vähemalt 4000-ni/mm³ ning samuti, kui seitsmepäevane manustamisintervall on juba möödunud. Mõnedel juhtudel võib onkolüütilist aktiivsust näha juba enne leukopeenilist toimet. Sellisel juhul ei ole vaja järgmist annust suurendada. Määramatu kestusega säilitusravi peaks sisaldama ravimi maksimaalset annust, mida on võimalik ambulatoorselt manustada iga seitsme kuni neljateistkümne päeva järel ning mis ei langeta leukotsüütide arvu ohtliku tasemeni.

Annus maksafunktsiooni häirete korral

Kui maksafunktsioon on häiritud juba esimesel ravipäeval, võib vinblastiini manustada 100% annuses, kui bilirubiini kontsentratsioon on < 25 mikromooli/l (või <1,5 mg/dL), 50% annuses, kui bilirubiini kontsentratsioon on 25...50 mikromooli/l (või 1,5...3,0 mg/dL). Vinblastiini ei tohi manustada, kui bilirubiini kontsentratsioon on > 50 mikromooli/l (või >3 mg/dL).

Annus neerufunktsiooni häirete korral

Kuna metabolism ja eritumine toimuvad peamiselt maksa kaudu, ei ole neerufunktsiooni häiretega patsientidele vajalik annuste kohandamist soovitada.

Kombinatsioonravi

Kombinatsioonravi korral võivad annused ja manustamissagedus erineda ülalmainitud iganädalastest standardannustest. Kombinatsioonravi korral tuleb korrektse annustamise kohta lugeda meditsiinilisest kirjandusest.

Manustamisviis

Vinblastine Teva't tohib manustada ainult veenisiseselt ja seda ei tohi manustada intramuskulaarselt, subkutaanselt ega intratekaalselt.

Intratekaalne manustamine põhjustab surmavat neurotoksilisust ja on seetõttu vastunäidustatud.

Vajaliku Vinblastine Teva annuse võib manustada kas intravenoosse infusiooni voolikusse või otse veeni. Viimati nimetatud manustamisviis on eriti sobiv patsiendi ambulatoorse ravi korral. Süste saab

lõpuni viia ligikaudu 1 minuti jooksul, eeldades, et nõel on hästi veeni sisestatud ja Vinblastine Teva't ei süstita veenist väljapoole, mis võib põhjustada tselluliiti või flebiiti. Selleks et vältida Vinblastine Teva sattumist ekstravaskulaarsesse ruumi, on soovitatav enne nõela tagasitõmbamist korraldada süstlasse veeniverd tõmmata. Kui ravim on sattunud ekstravaskulaarsesse ruumi, tuleb süste otsekohe lõpetada ja allesjäänud annus manustada teise veeni. Vinblastine Teva't ei tohi lahjendada suuremahulistes lahustes (nt 100 kuni 250 ml) ja seda ei tohi manustada aeglase infusioonina (30 kuni 60 minutit või rohkem), kuna see võib suurendada ärrituse riski. Seoses suurenenud tromboosi riskiga ei ole Vinblastine Teva't soovitatav manustada jäsemesse, milles on esinenud vereringe takistusi või milles võiks tekkida obstruktsioon kompressiooni või tuumori, flebiidi või veenikomude tõttu.

Kui manustamiskõlblikuks muudetud vinblastiin tarnitakse muus mahutis kui Vinblastine Teva originaal-klaasviaal, nt süstlas, peab sellel olema ka välispakend, millele on kirjutatud „ainult intravenoosseks manustamiseks“.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus vinblastiini või teiste vinka-alkaloidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.
- Leukopeenia, mis ei ole seotud kasvajaga.
- Raske ravile allumatu infektsioon. Sellised infektsioonid tuleb enne Vinblastine Teva manustamist antiseptikumide või antibiootikumide abil kontrolli alla saada.
- Vinblastine Teva intratekaalne manustamine.
- Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seda ravimit tohib manustada ainult onkolüütikumide kasutamisele spetsialiseerunud arsti range järelevalve all, eelistatult haiglates, kus on sellise ravi kogemusi.

Seda ravimit sisaldavatel süstaldel peab olema etikett „**Teiste manustamisteede kaudu manustatult surmav. Ainult intravenoosseks kasutamiseks.**“

Seda ravimit sisaldavatel ekstemporaalselt ettevalmistatud süstaldel peab olema ümbris, millel on silt „**Ärge eemaldage katet varem, kui vahetult enne süstimist. Teiste manustamisteede kaudu manustatult surmav. Ainult intravenoosseks kasutamiseks.**“

Vinblastiinsulfaati võib manustada ainult intravenoosselt. Intratekaalne manustamine põhjustab surmavat neurotoksilisust.

Kui pärast Vinblastine Teva manustamist tekib leukopeenia, mille puhul leukotsüütide arv on alla $2000/\text{mm}^3$, tuleb patsienti infektsiooni suhtes hoolikalt jälgida, kuni leukotsüüdid on saavutanud normaalse taseme. Vinblastiiniga ravi järgselt võib viis kuni kümme päeva pärast ravimi viimase annuse manustamist oodata granulotsüütide arvu langust madalaima tasemeni, mis seejärel aga suhteliselt kiiresti taastub ja saavutab seitsme kuni neljateistkümne ööpäeva pärast endise taseme. Patsiendid, kellel esinevad nahahaavandid ning nälginud või geriaatrilised patsiendid on Vinblastine Teva manustamisest tingitud leukopeenia suhtes tundlikumad. Seetõttu on tungivalt soovitatav sellistel patsientidel Vinblastine Teva't mitte kasutada. Patsientidel, kellel kasvajakud on infiltreerunud luuüdisse, võib pärast Vinblastine Teva manustamist tekkida raskem luuüdi supressioon.

Kuigi ravi vinblastiiniga tavaliselt trombotsüütide arvu märkimisväärselt ei vähenda, võib patsientidel, kelle luuüdi on vahetult enne ravi saanud kahjustusi kiiritusravi või teiste onkolüütiliste ravimite kasutamise tõttu, tekkida trombotsütopeenia (vähem kui 150000 trombotsüüti/ mm^3). Kui eelnevalt ei ole rakendatud muud kemoterapiat ega kiiritusravi, esineb harva olukorda, kus trombotsüüte on vähem kui $150000/\text{mm}^3$, isegi siis, kui ravi vinblastiiniga põhjustab märkimisväärset granulotsütopeeniat. Reeglina möödub trombotsütopeenia kiiresti paari päeva jooksul.

Vinblastiini toime erütrotsüütide arvule ja hemoglobiinisisaldusele ei ole tavaliselt märkimisväärne, v.a juhul, kui kaasuv ravi olukorda komplitseerib.

Stomatiit või neuroloogiline toksilisus, mis ei esine küll sageli ega ole püsivad, võivad põhjustada invaliidisust.

Vinblastine Teva igapäevane kasutamine väikestes annustes ei ole soovitatav isegi siis, kui nädalane koguanus oleks sama suur kui soovitatud annus. On väga oluline järgida täpselt määratud manustamisskeemi. Kui ravimit manustatakse annuses, mis on mitu korda suurem määratud nädalasest annusest ning manustamine on jagatud seitsme päeva vahel ning ravimit manustatakse pikema perioodi jooksul, võib see põhjustada krampe, kesknärvisüsteemi rasket ja püsivat kahjustust ning isegi surma.

Nii naised kui mehed peavad ravi ajal ja 6 kuud pärast selle lõppu kasutama rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Hetkel puuduvad tõendid, mis viitaksid sellele, et vinblastiin oleks ise inimestele kartsinogeenne, kuigi mõnedel patsientidel on tekkinud leukeemia pärast kiiritusravi ja vinblastiini manustamist koos alküülivate ainetega. Kuigi seni ei ole täheldatud ühtegi juhtu, kus Vinblastine Teva avaldaks mutageenset toimet, tuleb, nagu ka teiste tsütostaatiliste ravimite puhul, Vinblastine Teva kasutamisel olla ettevaatlik.

Vinka-alkaloidide manustamisel on esinenud ägeda düspnoe ja raske bronhiaalse spasmi juhtusid. Need reaktsioonid tekivad sagedamini, kui vinblastiini manustatakse kombinatsioonis mitomütsiin C-ga. Vajalik võib olla agressiivne ravi, eelkõige juhul, kui patsiendil esineb anamneesis kopsufunktsiooni häireid. Need reaktsioonid võivad tekkida mõne minuti kuni mitme tunni jooksul pärast Vinblastine Teva süstimist ja kuni 2 nädalat pärast mitomütsiini manustamist. Pärast ravi bronhodilataatorite, kortikosteroidide ja hapnikuga taastus enamik patsientidest täielikult. Siiski tekkis mitmetel patsientidel progressiivne düspnoe, mistõttu on vajalik kortikosteroidide krooniline kasutamine. Vinblastiini sellisel juhul uuesti manustada ei tohi (vt ka lõik 4.5).

Ettevaatus on vajalik maksapuudulikkuse korral, kuna on tõenäoline, et ravimi eritumine on aeglustunud ning seetõttu tuleb annust kohandada (vt lõik 4.2).

Ettevaatus on vajalik südame isheemiatõvega patsientidel.

Seda ravimit ei soovitata üldiselt kasutada koos nõrgestatud elusvaktsiinide, fenütoiini ja itrakonasooliga (vt lõik 4.5).

Annuste kohandamiseks on soovitatav hoolikalt jälgida perifeerset närvisüsteemi.

Lümfoomi remissiooni induktsiooni ajal võib esineda seerumi kusihappe taseme tõus; seetõttu tuleb seerumi kusihappe sisaldust jälgida või rakendada vajadusel sobivaid meetmeid.

Ravi ajal vinblastiiniga tuleb vältida intensiivset päikesevalgust.

Tuleb olla ettevaatlik, et vinblastiin ei satuks silma.

Eakatel patsientidel võib süveneda ortostaatiline hüpotensioon.

ADH nõristushäirete kahtluse korral tuleb jälgida seerumi elektrolüütide tasemeid ja vedeliku tasakaalu.

Ravi ajal vinblastiiniga võib kõrvaltoimena tekkida kõhukinnisus – see allub aga hästi sellistele tavapärastele meetoditele, nagu klistiir ja lahtistid. Kõhukinnisus võib avalduda käärsoole ülaosa kinnikiilumisena ning pärasool näib füüsilisel vaatlusel tühi. Selle seisundi tõendamiseks sobib kontrastaineta röntgenülesvõtte kõhupiirkonnast. Patsientide puhul, kes saavad vinblastiini suuri annuseid, on soovitatav kasutada tavapärasest kõhukinnisuse profülaktilist režiimi.

Ettevaatusabinõud manustamisel ja lahuse manustamiskõlblikuks muutmisel

Kui ravimit valgub lahjendamise ja/või manustamise ajal maha, kaasneb sellega naha ja sarvkesta kahjustuse risk. Sellisel juhul on vajalik viivitamatu rohke veega loputamine. Ravimi ettevalmistamisel ja manustamisel tuleb rakendada sobivaid tsütostaatiliste ravimite käitlemisel vajalikke ettevaatusabinõusid, nagu kaitsekindad, näomask ja kaitseprillid. Vältida tuleb ravimi sattumist veresoontest väljapoole. Ravimi levik intravenoosel manustamisel veresoont ümbritsevasse koesse võib põhjustada märkimisväärset koeärritust. Lõpetada süste otsekohe ja süstige võimalik järelejäänud kogus teise veeni.

Ekstrasatsiooni kohal on ravimi hajutamiseks ja ebamugavustunde ning võimaliku tselluliidi ja flebiidi tekke piiramiseks niipalju kui võimalik, rakendatud hüaluronidaasi lokaalset süstimist ja vastava piirkonna mõõdukat soojendamist.

Vinblastine Teva intratekaalne manustamine põhjustab surmavat neurotoksilisust.

Kui vinblastiinsulfaati manustatakse **kogemata** intratekaalselt, soovitakse järgnevat ravi. Ühel juhul suudeti täiskasvanul, kellele manustati vinka-alkalodi vinkristiinsulfaati intratekaalselt, progresseeruv paralüüs peatada järgneva raviga. Selle raviga tuleb alustada otsekohe:

1. Lumbaalne ja seljaajuvedelik eemaldati sellises ulatuses, nagu ohutuse seisukohalt võimalik.
2. Subarahnoidaalset ruumi loputati Ringer-laktaadi lahusega pideva infusioonina lateraalses ajuvatsakeses paikneva kateetri kaudu kiirusega 150 ml tunnis. Vedelik eemaldati lumbaalse juurdepääsu kaudu.
3. Niipea kui võimalik lahjendati 1 liitris Ringer-laktaadi lahuses 25 ml hiljuti külmutatud plasmata ja lahus infundeeriti läbi ajuvatsakese kateetri kiirusega 75 ml tunnis. Vedelik eemaldati taas lumbaalse juurdepääsu kaudu. Infusioonikiirust kohandati nii, et seljaajuvedelikus säilis valkude kontsentratsioon 150 mg/ml. Seejärel korrati ravi 3. punkti uuesti ühe liitri hiljuti külmutatud plasmaga.
4. 10 g glutamiinhapet manustati intravenoosselt 24 tunni jooksul, millele järgnes 500 mg glutamiinhappe manustamine suukaudselt 3 korda ööpäevas 1 kuu jooksul või kuni neuroloogilise düsfunktsiooni stabiliseerumiseni. Glutamiinhappe roll selles raviskeemis ei ole selge. On võimalik, et glutamiinhape ei ole hädavajalik.
5. Intravenoosselt on manustatud foolhapet 100 mg boolusannusena ja seejärel infusioonina kiirusega 25 mg/tunnis 24 tunni jooksul ning seejärel boolusannuses 25 mg 6-tunniste intervallidega 1 nädala jooksul. Püridoksiini on manustatud 8-tunnise intervalliga annuses 50 mg intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. Nende ainete roll neurotoksilisuse vähendamisel ei ole selge.

Abiained

Natrium

Ravim sisaldab 35 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 1,8%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kasvajaliste haiguste korral on suurenenud tromboosi risk ja seetõttu kasutatakse sageli antikoagulantravi. Koagulatsiooni suur intraindividuaalne varieeruvus haiguste ajal ja koostoime võimalus suukaudsete antikoagulantide ja vähivastase kemoterapia vahel nõuavad (kui otsustatakse patsienti ravida suukaudselt manustatavate antikoagulantidega), et rahvusvahelist normaliseeritud suhet (*INR (International Normalised Ratio)*) jälgitaks sagedamini.

Vinblastiini kombinatsioon teiste müelotoksiliste või neurotoksiliste ainete või koos kiiritusraviga laiendatud alale suurendab toksilisuse riski. Kui kemoterapiat rakendatakse koos kiiritusraviga läbi väratite, mille hulka kuulub maks, tuleb vinblastiini kasutamist edasi lükata, kuni kiiritusravi on lõppenud.

Vinblastiini tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kes võtavad samaaegselt ravimeid, mille puhul on teada, et need inhibeerivad ravimite metabolismi maksa tsütokroom CYP3A isoensüümide kaudu või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele. Vinblastiinsulfaadi ja selle metaboolse raja inhibiitori samaaegne manustamine võib põhjustada sagedamini ja/või raskemaid kõrvaltoimeid.

Samaaegne suukaudne või intravenoosne digitoksiini manustamine koos kemoterapeutikumide kombinatsioonidega, mis sisaldavad vinblastiinsulfaati võib viia digitoksiini plasmataseme languseni ja selle kaudu ka digitoksiini efektiivsuse vähenemiseni.

Samaaegne suukaudne või intravenoosne fenütoiini manustamine koos kemoterapeutikumide kombinatsioonidega, mis sisaldavad vinblastiinsulfaati võib viia fenütoiini plasmataseme languseni ja hoogude esinemissageduse suurenemiseni. Fenütoiini annuseid tuleb kohandada vastavalt plasmatasemetele. Vinblastiinsulfaadi panus selles koostoimes ei ole selge. Koostoime tekib tõenäoliselt fenütoiini vähenenud imendumise ja selle metabolismi ja eliminatsioonikiiruse suurenemise tõttu.

Vinblastine Teva ja mitomütsiin C kombinatsiooni kasutamisel on täheldatud rasket ja mõnikord pöördumatut toksilist toimet kopsukoele, eelkõige koe eelneva kahjustuse korral (vt lõik 4.4). Kui Vinblastine Teva't kasutatakse osana kombinatsioonravist mitomütsiiniga, võib see põhjustada ägedat respiratoorset distressi ja kopsuinfiltratsiooni. Respiratoorse distressi juhte koos interstitsiaalse kopsuinfiltratsiooniga on täheldatud patsientidel, kes said raviskeemi, mis koosnes vinblastiinist, mitomütsiinist ja progesteroonist (MVP).

Samaaegsel manustamisel koos tsisplatiiniga on teatatud vinblastiini plasmataseme suurenemisest. Pärast vinblastiini ja bleomütsiini samaaegset manustamist on teatatud Raynaud'i fenomenist ja gangreenist ning vinblastiini, bleomütsiini ja tsisplatiini kombinatsioonravi kasutamisel on teatatud teistest vaskulaarsetest juhtumitest (nagu müokardiinfarkt ja tserebrovaskulaarne atakk).

Vinblastine Teva võib tugevdada tsisplatiini või interferooni neurotoksilisust ja interferooni kardiotoksilisust.

Vinblastiini ja *teiste tsütostaatiliste ja immunosupressiivsete ravimite* vahel võib esineda nii farmakodünaamilisi kui farmakokineetilisi koostoimeid, mistõttu võivad ravitoimed ja toksilised toimed tugevneda. Võimalikud on ka koostoimed *kiiritusega*, nii kiiritusravi ajal kui pärast seda. Erütromütsiin võib vinblastiini toksilisust suurendada.

Vinblastiini ja itrakonasooli samaaegne kasutamine võib suurendada neurotoksilisuse või paralüütilise iileuse riski.

Tsütotoksilised ravimiskeemid, mis sisaldavad vinblastiini, võivad vähendada antikonvulsantide plasmatasemeid.

Vinblastiin võib parandada *metotreksaadi* haaramist rakkudes. Vinblastine Teva ja *alküülvivate ainete* ja metotreksaadi vahelised koostoimed võivad rakutsükli ajal üldist tsütotoksilist toimet tugevdada.

Patsiente, kes saavad immunosupressiivset kemoterapiat, ei tohi süsteemse ja potentsiaalselt surmava haiguse riski tõttu vaktsineerida elusvaktsiinidega. Risk on suurenenud isikutel, kelle immuunsüsteemi tegevus on juba kaasuva haiguse tõttu pärssitud. Olemasolu korral tuleb kasutada inaktiveeritud vaktsiine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vinblastine Teva kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Farmakoloogilised toimed viitavad potentsiaalselt kahjulikele toimetele raseduse ajal. Prekliinilistes uuringutes on täheldatud genotoksilisust, teratogeensust ja muud tüüpi reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Vinblastine Teva't ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud selge vajaduse korral.

Kui ravi vinblastiiniga on raseduse ajal absoluutselt vajalik või kui rasedumine toimub ravi ajal, tuleb patsienti teavitada riskidest sündimata lapsele ning patsienti hoolikalt jälgida. Kaaluda tuleks ka geneetilise nõustamise võimalust.

Imetamine

Ei ole teada, kas Vinblastine Teva eritub rinnapiima. Vinblastine Teva on imetamise ajal vastunäidustatud. Ravi ajaks vinblastiiniga tuleb rinnaga toitmine katkestada.

Kontratseptiivid

Fertiilses eas mehed ja naised peavad ravi ajal vinblastiiniga ja vähemalt 3 kuu jooksul, kuid eelistatult isegi 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Fertiilsus

Vinblastine Teva võib mõjutada nii meeste kui naiste viljakust. Nagu mitmete ravimite puhul, puudub teave Vinblastine Teva toime kohta spermatogeneesile. Inimestel on kirjeldatud aspermiat.

Loomkatsed viitavad sugurakkude jagunemise peatumisele metafaasis ja sugurakkude degeneratiivsetele muutustele (vt lõik 5.3). Pärast ravi vinblastiiniga võib nii naistel kui meestel tekkida pöörduv või pöördumatu viljatus. Mõnedel vinblastiini ja teiste ravimite kombinatsiooni saanud patsientidel on täheldatud amenorröad. Menstruatsioon taastus sellistel juhtudel sageli. Mehed peaksid enne ravi vinblastiiniga küsima nõu oma sperma konserveerimise kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Teadaolevalt puuduvad andmed ravimi toime kohta autojuhtimise võimele. Arvestades ravimi kõrvaltoimetega, tuleb arvestada võimalusega, et see ravim siiski mõjutab autojuhtimise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Üldiselt näib, et Vinblastine Teva kasutamisel täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus on seotud kasutatud annusega. Enamik kõrvaltoimeid ei kesta üldiselt kauem kui 24 tundi.

Allpool toodud kõrvaltoimed on jagatud gruppidesse järgmiste esinemissageduste alusel:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage

Kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks on leukopeenia, mis on tavaliselt ka annuse suurendamist piiravaks teguriks.

Sage

Aneemia, trombotsütopeenia ja müelosupressioon.

Teadmata

Hemolüütiline aneemia.

Endokriinsüsteemi häired

Harv

Nii soovitatavate kui ka suuremate annuste kasutamisel on teatatud SIADH-st (antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom) (vt ka lõik 4.9).

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt

Depressioon.

Teadmata

Psühhhoos.

Närvisüsteemi häired

Sage

Paresteesiad, süvakõõlusreflekside kadumine.

Harv

Kurtuse tunne, perifeerne neuuriit, peavalu, krambid, pearinglus. Patsientidel, kes said kemoteraapiat bleomütsiini ja tsisplatiini ja vinblastiini kombinatsiooniga, on täheldatud tserebrovaskulaarse ataki (*cerebrovascular accident*, CVA) juhtusid.

Teadmata

Neurogeenne valu (st näo ja lõualuu valu), perifeerne neuropaatia, häälepaelte paralüüs.

Silma kahjustused

Teadmata

Rasked epiteeli kahjustused koos blefarospasmidega, silmalaugude ja preaurikulaarsete lümfisõlmede tursed pärast kokkupuutumist sarvkestaga.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv

Ototoksilisus, kaheksanda kraniaalnärvi vestibulaarne ja kuulmiskahjustus. See väljendub nt osalise või täieliku kurtusena, mis võib olla ajutine või püsiv, ja tasakaaluhäiretena, sh pearinglus, nüstagmid ja peapööritus.

Teadmata

Tinnitus.

Südame häired

Harv

Siinustahhükardia, stenokardia, atrioventrikulaarne blokaad, arütmia.

Teadmata

Patsientidel, kes said kemoterapiat bleomütsiini ja tsisplatiini ja Vinblastine Teva kombinatsiooniga, on teatatud müokardiinfarkti juhtudest.

Vaskulaarsed häired

Teadmata

Täheldatud on nii juhuslikku hüpertensiooni kui rasket hüpotensiooni. Patsientidel, kes said munandivähi raviks kemoterapiat bleomütsiini ja tsisplatiini ja Vinblastine Teva kombinatsiooniga, on täheldatud Raynaud'i fenomeni juhtusid.

Ortostaatiline hüpotensioon.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg ajalt

Farüngiit.

Pärast vinka-alkaloidide kasutamist on teatatud ägedast hingeldusest (bronhospasmid). Patsientidel, keda raviti samaaegselt või eelnevalt mitomütsiin C-ga, võib mõni minut kuni mitu tundi pärast Vinblastine Teva manustamist täheldada düspnoed, kõrinaid hingamisel, kopsu infiltratsiooni ja kopsufunktsiooni häireid, mis on tingitud selle kombinatsiooni toksilistest toimetest kopsudele, ja need kõrvaltoimed võivad esineda kuni 2 nädalat pärast mitomütsiin C manustamist. Mõlema ravimi kasutamine tuleb otsekohe lõpetada (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Seedetrakti häired

Väga sage

Iiveldus, oksendamine.

Sage

Kõhukinnisus (vt lõik 4.4), iileus, veritsus vanast peptilisest haavandist, hemorraagiline enterokoliit, verejooks pärasoolest, isutus ja kõhulahtisus.

Teadmata

Stomatiit, maovalu, kõhuvalu, kõrvasüljenäärmete hellus.

Maksa ja sapiteede häired

Teadmata

Maksa fibroos.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage

Juuste väljalangemine, mis ei ole tavaliselt täielik ja mitmetel juhtudel kasvavad juuksed säilitusravi ajal tagasi.

Täheldatud on villide tekkimist suus ja nahal.

Teadmata

Dermatiit, fototoksilisus.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Teadmata

Lihaste atroofia.

Neerude ja kuseteede häired

Teadmata

Kusepeetus, trombootiline mikroangiopaatia koos neerupuudulikkusega.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Teadmata

Vähenenud viljakus, aspermia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt

Valu kasvaja piirkonnas, halb enesetunne.

Teadmata

Nõrkus, palavik, ekstravasatsioon nahaalusesse koesse Vinblastine Teva intravenoosse süste ajal võib põhjustada ka tselluliiti, nekroosi ja tromboflebiiti, valu süstekohas – eelkõige pärast süstimist väikestes veresoontes.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Vinblastiini üleannustamine põhjustab kõrvaltoimete süvenemist (vt lõik 4.8). Luuüdi supressioon ja eelkõige leukopeenia võivad olla rohkem väljendunud. Lisaks võib täheldada neurotoksilisust (paresteesia, perifeerne neuropaatia), mis sarnaneb vinkristiinsulfaadi manustamisel täheldatule.

Ravi

Spetsiifiline antidoot vinblastiinile puudub. Ravi on sümptomaatiline ja toetav.

Vinblastine Teva manustamine on soovitatav lõpetada. Vajadusel tuleb rakendada üldisi toetavaid meetmeid ja teha vereülekanne. Üleannustamise korral soovitatakse järgmist ravi:

1. “antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomi” toimete ennetamine vedelike piiramise ja Henle lingule ning neeru distaalsetele tuubulitele toimiva diureetikumi manustamisega
2. antikonvulsandi manustamine
3. vedela toiduga toitmine iileuse võimaluse tõttu
4. kardiovaskulaarne jälgimine
5. igapäevane hematoloogiline hindamine
6. Loomkatsed on viidanud sellele, et foolhappel võib olla kaitsev toime ja seetõttu soovitatakse järgnevat skeemi:

100 mg i.v. iga 3 tunni järel 48 tunni jooksul ja iga 6 tunni järel järgmise 48 tunni jooksul.

Hemodialüüs ei ole efektiivne ravimi eemaldamisel organismist.

Lähtudes ravimi farmakokineetilisest profiilist võib eeldada, et suurenenud plasmatase püsib vähemalt 72 tundi.

Kui vinblastiini neelatakse alla, võib suu kaudu manustada veega segatud aktiivsütt koos soole tühjenemist kiirendava ainega. Kolestüramiini kasutamisest sellises situatsioonis ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, igihalja (*Vinka*) alkaloidid ja analoogid, ATC-kood: L01CA01.

Vinblastiin kuulub vinka-alkaloidide rühma, mis seondub tubuliiniga ja katkestab mikrotoobulite funktsiooni nii polümerisatsiooni pärssimisega kui moodustunud mikrotoobulite depolümerisatsiooni indutseerimisega. See häirib mikrotoobulite võrgustiku normaalset reorganiseerumist, mis on vajalik

interfaasiks ja mitoosiks. Lisaks mitoosi pärssimisele tundub, et vinka-alkaloidid toimivad tsütotoksiliselt ka G1- ja S-faasis olevate mittevohavate rakkude suhtes.

Hematoloogilised toimed: ravi ajal vinblastiiniga võib oodata leukopeenia teket; leukotsüütide arv on ravimisel oluliseks indikaatoriks. Üldiselt on leukopeenia rohkem väljendunud ja kestab kauem, kui manustatud annus on suurem.

Pärast ravi alustamist vinblastiiniga on leukotsüütide arv eeldatavalt madalaim 5...10 päeva pärast ravimi viimase annuse manustamist. Pärast seda taastub leukotsüütide arv üsna kiiresti (7...14 ööpäeva jooksul). Kui säilitusravis kasutatakse väiksemaid annuseid, ei ole leukopeenia tavaliselt probleem. Kuigi trombotsüütide arv ei lange tavaliselt vinblastiini ravi tõttu märkimisväärselt, võib kohati esineda rasket trombotsütopeeniat, kuigi harvem kui teiste tsütostaatikumidega.

Patsientidel, kellel esineb lüüdi supressioon eelneva kiiritusravi tõttu või ravi tõttu teiste onkolüütiliste ravimitega, võib tekkida trombotsütopeenia (vähem kui 200000 trombotsüüti mm^3 kohta). Kui eelnevalt ei ole rakendatud muud kemoterapiat ega kiiritusravi, esineb harva olukorda, kus trombotsüütide arv on alla $200000/\text{mm}^3$, isegi siis, kui ravi vinblastiiniga põhjustab märkimisväärset leukopeeniat. Reeglina möödub trombotsütopeenia kiiresti paari päeva jooksul. Vinblastine Teva toime erütrotsüütide arvule ja hemoglobiinisisaldusele ei ole tavaliselt märkimisväärne, v.a juhul, kui kaasuv ravi olukorda komplitseerib.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Vinblastiinil on suur jaotusruumala; see võib olla 27,3 liitrit/kg. Katsed rottidel näitasid, et 2 tundi pärast radioaktiivse märgisega vinblastiini süstimist oli radioaktiivsuse tase kõige kõrgem kopsudes, maksas, põrnas ja neerudes. Vinblastiin seondub suures osas plasmavalkudega (>99%). Vinblastiin metaboliseerub aktiivseks deatsetüülvinblastiiniks.

Pärast kiiret intravenooset süstet langeb vinblastiini plasmatase kolmefaasiliselt (suure intra- ja interindividuaalse varieeruvusega):

- väga kiire kontsentratsiooni langus (alfa-faas, poolväärtusaeg 4 minutit)
- suhteliselt lühike keskmine periood (beeta-faas, poolväärtusaeg 1,6 tundi)
- oluliselt pikem lõppfaas (gamma-faas, poolväärtusaeg 25 tundi, vahemikus 17...31 tundi)

Kuna kõige olulisemaks eritumisteeks on eritumine sapi kaudu, võib selle ravimi toksilisus suureneda sapiga toimuva eritumise häirete korral. Pärast radioaktiivse märgisega vinblastiini süstimist patsientidele leiti 10% radioaktiivsusest roojast, 14% uriinist ja ülejäänud radioaktiivsust ei leitud. Süsteemne kliirens on 0,74 l/kg/h.

Vinblastiin läbib halvasti hematoentsefaalbarjääri ja pärast ravikontsentratsioonide intravenooset manustamist seda tserebrospinaalvedelikus ei esine.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomadel läbiviidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes on näidatud kahjulikke toimeid viljakusele ja embrüotoksilisust. Korduva toksilisuse uuringutes on näidatud spermatogeneesi inhibeerimist ja toksilisust seedetraktile. Mitmetes genotoksilisuse testides on näidatud, et vinblastiin võib indutseerida kromosoomide häireid, mikrotuumi ja polüploidust. Vinblastiin võib olla kartsinogeenne. Muu prekliiniline info ei täienda oluliselt kliinilistes lõikudes toodud teavet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast valguse käes lahjendamist 0,9% NaCl-lahuse või 5% glükoosilahusega kontsentratsioonini 0,5 mg/ml, on valmislahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 6 tunni jooksul toatemperatuuril (15...25°C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe pärast avamist ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml lahust värvusetus I tüüpi klaasist süstepudelis, millel on bromobutüülkummist kork koos valge alumiiniumist äratõmmatava kattega.

Igas pappkarbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamine

Vinblastine Teva't tohib manustada ainult kvalifitseeritud arst, kellel on kogemusi vähi raviks mõeldud kemoterapeutikumide kasutamises või tuleb seda teha sellise arsti otsese järelevalve all.

Ettevalmistamine

Kemoterapeutikume tohivad manustamiseks ette valmistada ainult spetsialistid, kes on läbinud ravimi ohutu käsitlemise koolituse.

Pulbri manustamiskõlblikuks muutmine ja süstaldesse viimine peab toimuma ainult selleks ettenähtud alal.

Selliseid protseduure teostav töötaja peab kandma sobivat kaitseriietust, -kindaid ja silmakaitseid.

Rasedad töötajad ei tohi tsütotoksilisi ravimeid käsitseda.

Vinblastine Teva süstelahust võib lahjendada 0,9% NaCl-lahuse või 5% glükoosilahusega kontsentratsioonini 0,5 mg/ml ja manustada intravenoosselt. Lahus tuleb ette valmistada vahetult enne kasutamist.

Vinblastine Teva süstelahus ei sisalda säilitusaineid ja sobib seega ainult ühekordseks kasutamiseks.

Saastumine

Ravimi sattumisel nahale või silma tuleb ravimiga kokkupuutunud kehapiirkondi rohke vee või füsioloogilise lahusega loputada. Mõõduvat torkivat tunnet nahal võib leevendada pehmendava kreemiga. Ravimi sattumisel silma tuleks pöörduda arsti poole.

Ravimi mahavalgumisel peab töötaja panema kätte kindad ja mahavalgunud ravimi spetsiaalselt selleks mõeldud käsna ära pühkima. Vastavat piirkonda tuleb veega kaks korda loputada. Pange kõik järelejäänud vedelikud ja käsna kilekotti ja sulgege see tihedalt.

Väljaheiteid ja oksid tuleb koristada ettevaatusega.

Hävitamine

Süstlad, mahutid, imavad materjalid, lahused ja mistahes muu saastunud materjal tuleb asetada tihedasse kilekotti või mõnda teise vastupidavasse mahutisse ja tuhastada. Kasutamata ravimpreparaat, kahjustatud pudelid või ravimiga kokkupuutunud jäätmematerjal tuleb asetada spetsiaalselt selleks mõeldud jäätmemahutitesse ja hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

621209

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.02.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.08.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2020