

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİNARİX 2mg/2 ml i.v. enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Vinkristin sülfat 2 mg

Yardımcı madde(ler):

Mannitol 200.00 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

Renksiz, kokusuz, partikül içermeyen berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VİNARİX tek başına ya da diğer onkolitik ilaçlarla birlikte aşağıdaki endikasyonlarda kullanılır:

- Lösemiler, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyelojen lösemi ve kronik miyelojen lösemninin blastik krizleri.
- Malin lenfomalar, Hodgkin hastalığı ve non- Hodgkin lenfomalar dahildir.
- Multipl miyeloma
- Katı tümörler, meme kanseri, küçük hücreli bronkojen karsinomalar, baş ve boyun kanserleri ve yumuşak doku sarkomaları.
- Pediyatrik solid tümörler, ewing sarkoma dahildir, embriyonal rabdomiyosarkoma, nöroblastoma, wilm's tümörü, retinoblastoma ve medullablastoma.
- İdiyopatik trombositopenik purpura. Splenektomiye refrakter gerçek ITP'li hastalar ve kısa süreli adrenokortikal steroidlerle tedavi görmüş hastalar vinkristin tedavisine yanıt verebilirler ama bu hastalığın primer tedavisinde bu ilaç önerilmez.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

VİNARİX sadece damar içine bir uzman tarafından uygulanır. VİNARİX haftalık aralarla damar içine uygulanır. Verilecek doz vücut yüzey alanına göre tayin edilir. Dozun hesaplanmasında çok dikkatli olunmalıdır, ölümcül olabilir. Genel olarak tek doz 2 mg'ı aşmamalıdır. Her uygulamadan önce beyaz kan hücresi sayımı yapılmalıdır. Haftada bir damar içine uygulanır. Önerilen doz, 1,4-1.5mg / m²' dir. En çok haftada 2 mg'dır.

Uygulama şekli:

VİNARİX enjeksiyonla ya da koldan serbest akan intravenöz infüzyon şeklinde verilir. Güvenlik nedeniyle, hızlı infüzyon şeklinde kola uygulanırken, uygulama sırasında, infüzyondan geri basıncı önlemek ve pompanın şırınga gövdesinden çıkmasını önlemek için şırınga pompasında basıncın olmasına dikkat ediniz. Damar dışına sızmanın olmamasına dikkat ediniz çünkü lokal ülserasyon olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Vinkristinin karaciğerde metabolize olması ve safrayla atılması nedeniyle obstrüktif sarılığı ya da karaciğer bozukluğu olanlara azaltılmış dozların verilmesi tavsiye olunur. Safrayla salgıyı azaltacak şiddetteki karaciğer hastalığı yan etkilerin şiddetini artırabilir. Serum bilirubin değeri 3mg/100ml (51 mikromol /l) üzerinde olanlarda vinkristin dozunun %50 azaltılması önerilmektedir. Eğer damar içine uygulama esnasında sızıntı olursa önemli tahriş meydana gelebilir. Hemen enjeksiyon durdurulmalı ve kalan ilaç bir başka damardan verilmelidir. Sızıntının olduğu yere hiyaluronidaz lokal enjeksiyonu veya orta şiddette ısı tatbiki ilacın dağılması için yararlı olur, selülit ihtimalini azaltır. Renal disfonksiyonunun vinkristin klerensi üzerine bir etkisi olmadığı gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Önerilen doz, haftada bir 2 mg / m²' dir. En çok haftada 2 mg'dır. 10 kg veya daha az kilolu çocuklarda başlangıç dozu 0.05 mg/kg olmalıdır, haftada bir damar içine intravenöz yoldan uygulanır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılara ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Charcot-Marie-Tooth sendromunun demiyelinizan tipi olan hastalara vinkristin verilmemelidir. VİNARİX, vinkristin ya da formülündeki herhangi bir yardımcı maddeye aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. VİNARİX içerdiği benzil alkolden dolayı prematüre ya da yeni doğanlara verilmemelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Vinkristin sülfatın intratekal kullanımı genellikle öldürücüdür. Vinkristin sülfatı sadece intravenöz yoldan kullanınız.

Yanlışlıkla intratekal müdahale yapılmışsa hemen nöroşirürjik müdahale gerekmektedir. Aksi takdirde ölümlerle sonuçlanabilecek paralizler görülebilir. Daha önceden yayınlanmış intratekal yoldan vinkristin verilmesine rağmen hayatta kalması sağlanmış hastaların tedavi şekli baz alınarak, enjeksiyondan hemen sonra yapılması gerekenler şunlardır.

1. Lombere erişimini engellemek için omurilik sıvısından mümkün olduğunca uzaklaştırılması gerekmektedir.
2. Epidural kateterin; subaraknoid aralığa ilk lombere erişiminin üzerindeki omurlar arası boşluk yoluyla yerleştirilmesi ve omurilik sıvısının laktatlı ringer ile lavajının sağlanması. Taze dondurulmuş plazma talep edilmeli ve sağlanması durumunda her 1 litre laktatlı ringer solüsyonuna 25 ml eklenmelidir.
3. İntraventriküler drenaj veya beyin cerrahi tarafından kateter yerleştirilmesi ve omurilik sıvısının lavajına devamlılığı sağlanmalı. Laktatlı ringer solüsyonu sürekli olarak 150 ml/saat ya da taze dondurulmuş plazma ile 75 ml/saat oranlarında infüze edilmelidir.

İnfüzyon oranı omurilik sıvısındaki protein seviyesini 150 mg/100 ml' de tutacak şekilde ayarlanmalıdır.

VİNARİX içeriğinde olan benzil alkol nedeniyle 3 yaşından küçük çocuklara ve bebeklere verilmemelidir.

VİNARİX kullanımından önce hasta ve ailelerine ilacın oluşturabileceği yan etkiler yönünden önerilerde bulunulmalıdır. VİNARİX sadece intravenöz yoldan ve deneyimli kişiler tarafından uygulanmalıdır. İntratekal kullanımı ölümlerle sonuçlanır. VİNARİX içeren şırıngaların üzerine yalnız intravenöz kullanılacağını belirten bir etiket konulmalıdır.

Onkolitik ajan uygulamasıyla ortaya çıkabilen akut ürik asit nefropatisi vinkristin ile de görülebilir. Lökopeni ya da bir enfeksiyon komplikasyonu durumunda VİNARİX in bir sonraki dozu dikkatle uygulanmalıdır.

Nörotoksisite VİNARİX dozunda kısıtlama yapılması gerektirdiğinden dozajda yapılacak değişiklikler için klinik değerlendirme gereklidir. VİNARİX uygulamasından sonra bazı hastaların özellikle kemik iliği fonksiyonu azalmış olanların alyuvar ya da trombosit sayımları düşebilir. Bu nedenle her dozdan önce tam bir kan sayımı yapılmalıdır. Akut lösemide remisyon indüksiyonu sırasında serum ürik asidinde akut bir yükselme olabileceğinden tedavinin ilk 3-4 haftasında bu düzeyler sık sık ölçülmeli ya da ürik asit nefropatisini önleyebilmek için uygun önlemler alınmalıdır. Bu testleri yapan laboratuarlara normal değer sınırları için başvurulmalıdır.

VİNARİX kan-beyin bariyerini yeterli miktarlarda geçemediğinden santral sinir sistemi lösemisi tanısında ilave ajanların kullanılması gerekebilir.

Daha önceden nöromüsküler hastalığı olanlar ile nörotoksik potansiyelli diğer ilaçları kullananlarda VİNARİX dozağı ve nöromüsküler yan etkileri yönünden çok dikkatli olunmalıdır.

Vinka alkaloidleri ile özellikle mitomisin-C ile kombine kullanıldıklarında akut nefes darlığı ve ciddi bronkospazm görüldüğü bildirilmiştir. Bu etkiler vinka alkaloidi uygulandıktan bir kaç dakika veya birkaç saat sonra mitomisin-C dozundan sonra ise 2 hafta içinde ortaya çıkmaktadır.

VİNARİX in klinikte kullanılan konsantrasyondaki çözeltilerinin göz ile temasından kaçınılmalıdır. Kaza ile bir temas halinde ciddi iritasyon (hatta ilacın basınç altında verilmesi halinde ciddi korneal ülserasyon) oluşabilir. Göz derhal su ile çok iyi yıkanmalıdır.

İn vivo ve *in vitro* laboratuvar testlerinden vinkristinin mutajenik olduğuna dair bir sonuç elde edilmemiştir. Sadece VİNARİX ile tedavi edilen habis hastalıklı insanlarda üreme üzerine olan etkiler incelenmemiştir.

VİNARİX in karsinogenik olduğu bilinen diğer ilaçlarla kombine kullanıldığı hastalarda sekonder kanser oluşumları gözlenmişti, ancak VİNARİX' in bu oluşumdaki rolü bilinmemektedir. Vinkristinin sıçan ve farelerdeki intraperitoneal uygulandığı kısıtlı bir çalışmada karsinogenesisite belirlenmemiştir.

Lökopeni ihtimaline karşı hem hasta hem de doktor belirtilere karşı uyanık olmalıdır. Lökopeni oluşursa, bir sonraki doz verilmeden önce gerekli önlemler alınmalıdır.

VİNARİX hamile hayvanlarda fetal malformasyonlar oluşturmuştur. Hamile kadınlar üzerinde yeterli çalışma bulunmamaktadır ancak ilacın fetal zarar oluşturabileceği bildirilmektedir.

Hamilelikte kullanılması ya da tedavi altındaki hastada hamilelik belirlenmesi durumunda fetusa oluşturabileceği tehlike açıklanmalıdır. VİNARİX kullanan kadınların hamilelikten kaçınmaları önerilmektedir. VİNARİX in anne sütüne geçtiğine dair yeterli bilgi yoktur. VİNARİX uygulanan anneler emzirmeye son vermelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hepatik sitokrom P450 izoenzim inhibitörleri

Vinka alkaloidleri metabolizması CYP3A4 alt familyasındaki hepatic sitokrom p450 (CYP3A4) izoenzimleri tarafından yürütüldüğü için bu izoenzimin inhibitörlerinin vinka alkaloid metabolizmasını bozabileceği muhtemeldir. Bu nedenle ritonavir, nelfinavir, ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, fluoksetin ve nefazodon gibi sitokrom P450 izoenzim CYP3A4 inhibitörleri ve vinkristinin aynı anda kullanılmamasına çok dikkat edilmelidir. Bu izoenzimin inhibitörü olduğu bilinen itrakonazolün vinkristinle aynı anda verilmesinin nöromusküler yan etkileri başlattığı veya daha önce varolanları arttırdığı rapor edilmiştir. Bu etkileşimin, vinkristin metabolizmasının inhibe olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Fenitoin

Fenitoin, oral veya intravenöz yoldan vinkristin sülfat gibi antineoplastik ajanlarla birlikte uygulandığında antikonvülsanın kan seviyelerinde düşme ve konvülsiyon aktivitesinde artış olduğu bildirilmiştir. Seri kan analizleri sonucuna dayanarak doz ayarlaması yapılmalıdır.

Diğer sitotoksik ilaçlar

Diğer sitotoksik ilaçlarla farmakodinamik etkileşim görülebilir; terapötik ve toksik etki artabilir, vinkristin sülfatın doksorubisin (özellikle prednizonla birlikte) gibi miyelosüpresif ilaçlarla birlikte uygulanması miyelosüpresif etkilerin artmasına neden olabilir.

Asparaginaz/izoniazid ve diğer nörotoksik ilaçlar

Nörotoksik ilaçlarla (örn. İzoniazid ve l—asparaginaz, siklosporin 4) tedavi edilen hastalara vinkristin sülfat uygulanırsa ciddi uzun süren periferik nöropatiler oluşabilir. Böyle hastalar nörolojik kontrol altında dikkatle takip edilmelidir.

Canlı aşılarda/ölü virüs aşılarda vinkristin sülfat ile tedavi edilirken kullanılması, vücudun normal direnç mekanizması azalabileceğinden aşılara karşı vereceği cevap da azalabilir.

Allopurinol, piridoksin, ve izzoniyazit ile birlikte kullanım kemik iliği depresyonu sıklığını arttırabilir.

Digoksin

Kanser kemoterapisi gören hastalarda digoksin emilim mekanizması bozulmuş olabilir. Vinkristin sülfat ile digoksinin birlikte kullanımını takiben digoksinin plazma seviyeleri ve böbreklerden atılımı azalabilir, bu ilaç kombinasyonu uygulanırken dikkatli olunmalı ve digoksin dozunda gerekli ayarlamalar yapılmalıdır.

Mitomisin- C

Akut pulmoner reaksiyonlar oluşabilir.

Radyasyon tedavisi

Radyasyon vinkristin sülfatın periferel nörotoksisitesinin artmasına sebep olabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

VİNARİX' in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hamile kadınlar ile gerçekleştirilmiş yeterli ve kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak hamile kadınlara uygulandığında fetusta ciddi toksik etkilere yol açabilir, Bu nedenle VİNKRİSTİN hamilelerde kullanılmamalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların vinkristin uygulandığı sırasında hamile kalmaması konusunda uyarılması gerekmektedir.

Tedavi sırasında ve tedavinin tamamlanmasından 3 ay sonra hem erkekler hem de kadınlar gebelik önleyici tedbirler almalıdır.

Gebelik dönemi

VİNARİX'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Vinkristin' in insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yeterli bilgi mevcut değildir. Vinkristin'in süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. VİNARİX emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Tek başına vinkristin sülfat tedavisinin ardından fertilitenin nasıl etkilendiği insanlar üzerinde çalışılmamıştır. Klinik raporlar gösteriyor ki vinkristin sülfat beraberinde kemoterapik ajan(lar) alan, kadın veya erkek postpubertal hastalarda azospermi veya amenore görölmüştür. Tedaviye son verildikten sonra çoğunlukta bu etkiler ortadan kalkmıştır fakat az sayıdaki hastada amenore ve azosperminin kalıcı olduğu görölmüştür. Bu tür yan etkilerin prepubertal hastalarda görölme olasılığı azdır

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç kullanımı üzerinde herhangi bir yan etkisi yoktur, ancak hastanın tedavisinde kullanılan diğer ilaçların yan etkileri dikkate alınarak araç kullanılmaması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Vinkristin sülfat'ın yan etkileri organ ve sistemler sınıflaması ve sıklığına göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$; $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Genellikle yan etkiler reversibl ve doza bağlıdır. En sık rastlanan yan etki saç dökölmesi en sıkıntılısı ise kökeni nöromüsküler olanıdır.

VİNARİX haftalık tek doz halinde kullanıldığında lökopeni, nörotik ağrı ve kabızlık gibi yan etkiler genellikle kısa sürelidir (7 günden az). Bu etkiler dozaj azaltıldığında azalır ya da kaybolur; uygulanacak dozun bölünerek verilmesi durumunda ise fazlalaşır. Saç dökölmesi hissiyat kaybı parestezi, yürümede güçlük spastik yürüyüş ve derin tendon refleksleri kaybı gibi yan etkiler en az tedavi süresince kalıcı olurlar çoğu kez tedavi bırakıldıktan yaklaşık 6 hafta sonra kaybolurlar. Bazı hastalarda ise nöromüsküler güçlükler uzun süre devam edebilir. İdame tedavisi sırasında saç tekrar uzayabilir. VİNARİX tedavisi sırasında aşağıdaki yan etkilerin göröldüğu bildirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Lökopeni, trombositopeni

Bilinmiyor: VİNARİX' in alyuvar ve trombositler üzerine sabit ve belirli bir etkisi yoktur. Bazı hastalarda anemi, lökopeni, trombositopeni görölmüştür. Trombositopeni durumunun VİNARİX tedavisine başlandığında mevcut olması halinde düzelmesi kemik iliği remisyonundan daha önce olur.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek: Vinkristin içeren kemoterapi rejimlerinde nadiren anafilaksi, kızarıklık dem gibi alerjik tipte reaksiyonlar belirlenmiştir.

Endokrin hastalıkları:

Çok seyrek: Uygunsuz antidiyaretik hormon sekresyonu tespit edilmiştir. Hiponatremi mevcudiyetinde yüksek üriner sodyum itraı oluşmuştur.

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Çene, farenks, parotid bezi, kemik, sırt, kol, bacak ve kas ağrıları.

Bilinmiyor: His azalması, parestezi, nörotik ağrı, motor güçlükler, tendon refleksi kaybı, ayak düşmesi, ataksi, kraniyel sinir palsisi gözlenebilir; çoğunlukla oküler palsi ve laringeal sinir felci görülür. Hastada genellikle hipertansiyonla birlikte konvülsiyon grlmştr. Bazı ocuklarda konvülsiyonlar ve koma hali izlenmiştir, geçici kortikal körlük ve optik atrofi belirtilmiştir.

Kardiyak hastalıkları:

Yaygın: Hipertansiyon, hipotansiyon.

Bilinmiyor: Mediastinal radyoterapi uygulanmış hastalarda vinkristin içeren kemoterapi kombinasyonları kullanımı koroner arter rahatsızlığı ve miyokard enfarktüsü ile bağdaştırılmış ancak aradaki ilişki gösterilmemiştir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Bilinmiyor: Özellikle mitomisin-C ile kombine kullanıldığında akut nefes darlığı ve ciddi bronkospazm görülebildiği bildirilmiştir.

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın: Kabızlık, kilo kaybı, bulantı, kusma, ağızda ülserasyon, diyare, paralitik ileus, anoreksi.

Bilinmiyor: Karın krampları, intestinal nekroz ve/veya perforasyon, Kabızlık st kolon dolması şeklini alabilir ve fiziksel muayenede rektum boş bulunabilir. Kolikli karın ağrısı boş bir rektum ile birlikte olunca hekimi şaşırtabilir. Tüm olgular enemalara ve laksatiflere cevap verirler. VİNARİX kullanan hastalara kabızlığa karşı rutin bir profilaktik rejim uygulanması önerilmektedir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok yaygın: Alopesi.

Yaygın: Kızarıklık.

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Bilinmiyor: Üriner retansiyon, poliüri, disüri, üriner retansiyon oluşturduğu bilinen diğer ilaçlar özellikle yaşlılarda VİNARİX uygulanmasından sonraki bir kaç gün içinde kullanılmamalıdır.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesinde ilişkin hastalıkları:

Bilinmiyor: ateş, başağnsı.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Vinkristin kullanımını takiben görülen yan etkiler doza bağımlıdır. 13 yaşın altındaki çocuklara önerilen tedavinin 10 katının verilmesini takiben ölüm meydana gelmiştir. Bu hasta grubundaki ciddi semptomlar 3-4 mg/m² tek dozu takiben, erişkinlerde ise 3 mg/m² tek dozu takiben görülebilir. görülebilir. Bu nedenle önerilenden daha yüksek doz uygulamasını takiben, hastaların daha yüksek yan etkilere maruz kalması beklenebilir. Destekleyici tedavi şu şekilde olabilir:

- Uygun olmayan antidiüretik hormon salımının sendromlarından kaynaklanan yan etkilerin önlenmesi.
- Antikonvülsan uygulaması.
- İleusu önlemek için lavman veya katartiklerin kullanımı.
- Kardiyovasküler sistemin düzenlenmesi.
- Transfüzyon gereksinimlerinde yol gösterici olarak günlük kan sayımının yapılması. 100 mg iv folinik asitin 24 saat boyunca her 3 saatte bir sonraki 48 saat boyunca ise her 6 saatte bir uygulanması vinkristin aşırı dozunu tedavide yardımcı olabilir. Folinik asitle tedavi destekleyici tedaviye ihtiyacı ortadan kaldırmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: vinka alkaloidleri ve analogları

ATC kodu: L01CA02

Vinkristin sülfat, Vinca rosea adlı bitkiden izole edilen bir antineoplastik alkaloidtir.

Vinkristinin etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen iğ şeklindeki mitotik cismin mikrotübüler proteinlerine bağlanarak uygun şekilde polimerize olmalarını engeller ve hücre bölünmesinin metafaz safhasında durmasına neden olur, yüksek konsantrasyonlarda, ilacın nükleik

asit ve protein sentezini glutamik asit yararlanımını engelleyerek bozar. Vinkristin immüno süpresif etki gösterir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Vinkristin gastrointestinal sistemden az emilir. Ancak emilin oranı tam belirlenmemiştir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonu normal hastalarda 20 mg dozda hızlı IV. enjeksiyon şeklinde doruk plazma konsantrasyonları yaklaşık olarak 0.19— 0.89 µM civarındadır. Doruk plazma seviyesine ulaştıktan hemen sonra plazmada trifazik olarak kaybolur. Eşit dozlar verilerek serum vinkristin konsantrasyon zaman eğrisi altındaki alan incelendiğinde ilacın i.v. infüzyon şeklinde uygulanmasının i.v. hızlı enjeksiyona göre daha fazla biyoyararlılık gösterdiği anlaşılmıştır.

Dağılım:

Vinkristin ve metabolitlerinin vücut doku ve sıvılarına dağılımının karakteristik özellikleri tam belirlenmemiştir. Ancak i.v. olarak uygulandığında hızlı ve oldukça yaygın bir şekilde dağılır. Plazmada proteinlere %75 oranda bağlanır. Vinkristin ve metabolitleri i.v. olarak kullanıldığında safraya geniş olarak dağılır ve biliyer doruk konsantrasyonlara 2-4 saat içinde ulaşır. Vinkristin ve metabolitleri beyin omurilik sıvısına oldukça zayıf oranda geçer. Genellikle beyin omurilik sıvısında terapötik konsantrasyonlara ulaşamaz.

Biyotransformasyon:

Vinka alkaloidler, CYP3 altfamilyası içinde bulunan hepatik sitokrom p450 izoenzimler aracılığıyla metabolize edilmektedir.

Eliminasyon:

İ.v. hızlı enjeksiyondan sonra trifazik olarak azalır. Vinkristinin yetişkinlerde ve böbrek ile karaciğer fonksiyonları normal kişilerde terminal yan ömrü 10.5 — 37.5 saat arasındadır. Vinkristinin metabolik özellikleri henüz net olarak anlaşılmamıştır. Vinkristin büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur. Vinkristin ve metabolitleri çoğunlukla safra yoluyla feçesle atılır. Enjekte edilen dozun yaklaşık %80' i feçesle atılırken %10-20' si idrarla atılır. 24 saat içinde ilacın %30' u 72 saatte %70' i feçesle atılır. Karaciğer yetmezliğinin eliminasyon üzerine etkileri netleşmemekle birlikte karaciğer yetmezliğinin eliminasyonu bozacağı belirtilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Pediyatrik hastalar:

Çocuklarda klerens, dağılım hacmi ve eliminasyon yarılanma ömrü gibi farmakokinetik parametrelerde daha geniş çapta bireysel değişiklikler gözlenir. Çocuklardaki plazma klerensi yetişkinler veya infantlarda daha fazladır, ancak vinkristin klerensinin çocukluk çağına yaşa bağlı olarak azaldığı kesin değildir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda metabolizmasının ve bundan dolayı vinkristinin atılımının azalması ile toksisite riskinde artış meydana gelir. Gerekliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Hem in vivo hem in vitro laboratuvar testlerinde bu ürünün kesin olarak mutajenik özellik taşıdığını kesinleştirilememiştir. Çalışmanın sınırlı olmasına rağmen fare ve sıçanlarda intraperitoneal uygulamanın ardından karsinojenite olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır.

Birçok hayvan türünde, gebe hayvanlarda vinkristinin toksik olmayan dozlarda embriyoletalite gibi teratojenik etkiler gösterebilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

H₂SO₄/NaOH

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Vinkristin sülfat başka ilaç ile karıştırılmamalı ve pH' ını 3.5-5.5 aralığının dışına çıkaracak başka çözeltilerle seyreltilmemelidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8 °C'de buzdolabında saklayınız, dondurmayınız.

Ambalajında saklayınız

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip 1 cam, amber renkli, gri bromobütül lastik tıpa, alüminyum başlıklı ve flip- off kapaklı flakon

Her bir karton kutu; 1 adet flakon içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

• Kullanma talimatları

VİNARİX, kanser kemoterapisinde uzmanlaşmış hekimler tarafından ya da onların gözetiminde kullanılmalıdır.

Hazırlama:

VİNARİX, kemoterapötik ajanların güvenli kullanımı konusunda eğitim görmüş olan profesyonel kişiler tarafından kullanım için hazırlanabilir.

İlacın hazırlanması ve enjektöre transferi gibi işlemler aseptik koşullarda, sitotoksikler için ayrılmış özel alanlarda yapılmalı ve bu işlemleri uygulayan personel koruyucu elbise, eldiven, gözlük ve maske kullanılmalıdır.

Hamile personelin bu kemoterapötik ajanların kullanımında görev almamaları önerilir.

Kontaminasyon:

a). Gözler ya da deri ile temas gerçekleştiğinde bu bölgeler bol su ya da serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. Ciltteki geçici sızlama için tahriş edici özelliği olmayan bir krem uygulanabilir. Gözle temas halinde veya çözelti yutulmuşsa veya solunmuşsa tıbbi yardım için bir doktora başvurulmalıdır.

İmha etme:

Hem tıbbi ürünün artanı hem de seyreltilmek için ya da infüzyon için hazırlanmış çözeltinin tamamı hastanenin sitotoksik maddelere uygulanan standart prosedürlerine göre ve zararlı atıkların imha edilmesi için yürürlükte olan yasal gereklere uygun olarak ortadan kaldırılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı merkez mah. Basın Ekpres cad. 34303 No:1

Küçükçekmece/İstanbul

Tel : 0212 692 92 92

Fax: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

230/80

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.04.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-