

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİNCRİSTİNE - KOÇAK 2 mg/ 2 ml I.V enjeksiyonluk çözelti
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml çözelti 0,9 mg vinkristine eşdeğer 1 mg vinkristin sülfat içerir. Her bir 2 ml çözelti 1,8 mg vinkristine eşdeğer 2 mg vinkristin sülfat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti
Renksiz, berrak çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VİNCRİSTİNE - KOÇAK tek başına ya da diğer onkolitik ilaçlarla birlikte aşağıdaki endikasyonlarda kullanılır:

- Lösemiler, akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, akut miyelojen lösemi ve kronik miyelojen lösemnin blastik krizleri.
- Malign 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.
- Pediatrik solid tümörler, Ewing sarkoma dahildir, embriyonal rabdomiyosarkoma, nöroblastoma, Wilm's tümörü, retinoblastoma ve medullablastoma.
- İdiyopatik trombositopenik purpura. Splenektomiye ve kısa süreli adrenokortikal steroidlerle tedaviye refrakter gerçek ITP'li hastalar vinkristin tedavisine yanıt

verebilirler ama bu hastalığın primer tedavisinde bu ilaç önerilmez. 3-4 hafta boyunca önerilen haftalık vinkristin dozu verilen bazı hastalarda kalıcı remisyon oluşmuştur. Eğer hastalar 3 ila 6 dozdan sonra tedaviye yanıt vermezse, ilave dozların herhangi bir yararlı sonuç vermesi olası değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

VİNCRİSTİNE - KOÇAK sadece damar içine bir uzman tarafından uygulanır. VİNCRİSTİNE - KOÇAK 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. Terapötik ve toksik düzeyler arasında dar bir aralık olduğundan ve cevap kişilere göre değiştiği için doz her zaman hastaya uygun düzenlenmelidir.

Uygulama şekli:

YALNIZ İNTRAVENÖZ KULLANIM İÇİNDİR. BİR BAŞKA YOLDAN VERİLDİĞİNDE ÖLDÜRÜCÜDÜR.

VİNCRİSTİNE – KOÇAK, tübün içine enjekte edilebilir ya da serbest akan intravenöz infüzyonun yan kolundan uygulanabilir ya da bir dakikalık periyod içinde doğrudan vene zerkedilir. 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.

Eğer damar içine uygulama esnasında sızıntı ve çevredeki dokuya kaçak olursa önemli tahriş meydana gelebilir. Hemen enjeksiyon durdurulmalı ve kalan ilaç başka bir damardan verilmelidir. Sızıntının olduğu yere hyaluronidaz lokal olarak enjeksiyonu veya orta şiddette ısı tatbiki ilacın dağılması için yararlı olur, selulit ihtimalini azaltır ve rahatsızlığı hafifletir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Renal disfonksiyonun vinkristin klerensi üzerine bir etkisi olmadığı gözlenmiştir.

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.

Pediyatrik popülasyon:

Önerilen doz, haftada bir 1.4mg- 2mg / 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:

Önerilen yetişkin dozu uygulanabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Vinkristin sülfatın intratekal kullanımı genellikle öldürücüdür.

Charcot-Maric-Tooth sendromunun demiyelinizan tipi olan hastalara vinkristin verilmemelidir.

VİNCRİSTİNE - KOÇAK, vinkristin ya da formülündeki herhangi bir yardımcı maddeye aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Vinkristin sülfatı sadece intravenöz yoldan kullanınız. VİNCRİSTİNE - KOÇAK deneyimli kişiler tarafından uygulanmalıdır. VİNCRİSTİNE - KOÇAK intratekal, intramüsküler veya subkutan yoldan verilmemelidir. İntratekal kullanımı ölümlü sonuçlanır. VİNCRİSTİNE - KOÇAK içeren şiringaların üzerine yalnız intravenöz kullanılacağını belirten bir etiket konulmalıdır. VİNCRİSTİNE - KOÇAK kullanımından önce hasta ve ailelerine ilacın oluşturabileceği yan etkiler yönünden önerilerde bulunulmalıdır.

Yanlışlıkla intratekal müdahale yapılmışsa hemen nöroşirürjik müdahale gerekmektedir. Aksi takdirde ölümlerle sonuçlanabilecek paraliziler görülebilir. Daha önceden yayımlanmış 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; ilk lombere girişin üzerindeki omurlar arası boşluk yoluyla subaraknoid aralığa 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. Beyin cerrahı tarafından intraventriküler diren veya katater yerleştirilerek omurilik sıvısının lavajının devamlılığı sağlanmalı, laktatlı ringer solüsyonu sürekli olarak 150 ml/saat hızında devamlı infüze edilmeli veya taze dondurulmuş plazma no.2'deki gibi eklenecekse 75 ml/saat hızında verilmelidir.

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

Aşağıdaki uygulamalar ilave olarak yapılabilir ancak zorunlu değildir:

Folinik asit 100 mg intravenöz bolus enjeksiyon şeklinde uygulanır ve daha sonra 24 saat boyunca 25 mg/saat hızında infüze edilir. Daha sonra 1 hafta boyunca 6 saatte bir 25 mg bolus dozlar uygulanır. 10 g glutamik asidin 24 saat içerisinde intravenöz uygulanmasını takiben, bir ay boyunca günde üç defa ağızdan 500 mg verilir. 50 mg piridoksin, 8 saatte bir 30 dakika boyunca intravenöz yolla verilir. Nörotoksisitenin azaltılmasındaki rolleri net değildir.

Vinkristin sülfat bir vesikan olup, bölgesel reaksiyonlara veya ekstremitelere sebep olabilir. (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Vinkristin sülfatla tedaviyi takiben lökopeninin ortaya çıkması diğer onkolitik maddelerle olduğundan daha az muhtemeldir. Dozajı sınırlayan kemik iliği toksisitesinden ziyade nöromusküler toksisitedir. Bununla birlikte lökopeni

olasılığından ötürü, hem hekim hem de hasta enfeksiyon komplikasyonu belirtilerine karşı dikkatli olmalıdır. Loköpeni ya da bir enfeksiyon komplikasyonu durumunda VİNCRİSTİNE - KOÇAK 'ın bir sonraki dozu dikkatle uygulanmalıdır.

Onkolitik ajan uygulamasıyla ortaya çıkabilen akut ürik asit nefropatisi vinkristin ile de görülebilir.

Vinkristin sülfat kan-beyin bariyerini yeterli miktarlarda geçemediğinden santral sinir sistemi lösemisilerinde ilave ilaçların kullanılması gerekebilir.

Vinkristin sülfatın norötoksik etkisi diğer norötoksik ajanlarla birlikte aditif hale gelir ve omurilik radyoterapisiyle ve nörolojik hastalıklarla artabilir. Yaşlı hastalarda vinkristin sülfatın norötoksik etkisi konusunda daha duyarlı olunmalıdır.

In-vivo ve *in-vitro* laboratuvar testlerinden vinkristinin mutajenik olduğuna dair bir sonuç elde edilmemiştir. İnsanlarda, malign hastalıklarda yalnızca vinkristin tedavisini takiben fertilité üzerine çalışmalar yapılmamıştır. Vinkristinin de dahil edildiği çoklu ilaç kemoterapisi almış olan hem erkek hem kadın hastaların klinik raporlarında, puberte sonrasında azospermi ve amenore meydana gelebileceği gösterilmiştir.

Vinkristin sülfatın karsinojenik olduğu bilinen diğer ilaçlarla kombine kullanıldığı hastalarda sekonder kanser oluşumları gözlenmiştir, ancak vinkristin sülfatın bu oluşumdaki rolü bilinmemektedir. Vinkristinin sıçan ve farelere intraperitoneal uygulandığı kısıtlı bir çalışmada karsinojenisite belirlenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

VİNCRİSTİNE KOÇAK çözeltilerinin kazara göze temasından kaçınılmalıdır. Vinkristin sülfat ciddi irritan olduğundan korneal ülserasyona sebep olabilir. Göz derhal su ile çok iyi yıkanmalıdır.

VİNCRİSTİNE KOÇAK gebe kadınlara uygulandığında fetüs üzerinde zarar oluşturabilir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların vinkristin tedavisi esnasında gebe kalmamaları tavsiye edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon).

VINCRIStINE KOÇAK uyarı gerektiren bir yardımcı madde içermemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Vinkristin sülfatın nörotoksik etkisi periferik sinir sistemi üzerinde etkisi olan diğer ilaçlarla aditif hale gelebilir.

Vinka alkaloidlerinin uygulanmasını takiben akut nefes darlığı ve ciddi bronkospazm rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar en çok vinka alkaloidler mitomisin-C ile kombine kullanıldığında ortaya çıkmaktadır ve daha önceden pulmoner bir bozukluk varsa ciddi hale gelebilir. Reaksiyonların başlangıcı vinka enjeksiyonunu takiben birkaç dakika veya birkaç saat içerisinde ve mitomisin dozunu takiben 2 haftaya kadar oluşabilir. Kronik tedavi gerektiren progresif dispne meydana gelebilir. Böyle bir durumda VINCRIStİNE - KOÇAK yeniden uygulanmamalıdır.

Fenitoin ve vinkristin sülfatı da içeren antineoplastik kemoterapi kombinasyonlarının eş zamanlı oral veya intravenöz uygulanmasıyla antikonvülsanların kan seviyelerinin azaldığı ve kriz nöbetlerinin arttığı bildirilmiştir. Vinka alkaloidlerinin etkisi kanıtlanmamış olsa da vinkristin sülfatla kombine olarak kullanıldığında fenitoinin bir dizi kan düzeyi ölçümlerine dayanarak, dozunun ayarlanması gerekebilir.

Hepatik sitokrom P450 (CYP3A) izoenzimleri aracılığıyla ilaç metabolizmasını inhibe eden ilaçları alan ve hepatik bozukluğu olan hastalarda çok dikkatli olunmalıdır. Vinkristin sülfatın itrakonazol (CYP 3A4 inhibitörü) ile eşzamanlı uygulanmasının nöromusküler yan etkilerin ciddiyetinin artmasına veya erken ortaya çıkmasına sebep olduğu bildirilmiştir. Vinkristin metabolizmasının inhibe edilmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

Vinkristin sülfat L-asparaginaz ile kombine kullanıldığında, L-asparaginazın önce uygulanması vinkristinin hepatik klirensini azaltacağından toksisiteyi azaltmak için enzimin uygulanmasından 12 ila 24 saat önce vinkristin verilmelidir.

Kemoterapi radyoterapi ile karaciğer de dahil portallar aracılığıyla kombine olarak verildiğinde vinkristin kullanımını radyoterapi tamamen bitene kadar geciktirilmelidir.

Vinkristin malign hücrelere metotreksatın uptake'ini artırdığından yüksek doz metotreksat uygulaması için kullanılır.

Allopurinol, piridoksin ve izoniyazid ile birlikte vinkristin kullanımı kemik iliği depresyonu sıklığını arttırabilir. Bu potensiyalizasyonun mekanizması açık değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların VİNCRİSTİNE - KOÇAK alırken hamile kalmaması konusunda uyarılması gerekmektedir.

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

Gebelik dönemi

VİNCRİSTİNE-KOÇAK'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebe kadınlar ile gerçekleştirilmiş yeterli ve kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak gebe kadınlara uygulandığında fetüste ciddi toksik etkilere yol açabilir, bu nedenle VİNCRİSTİNE-KOÇAK gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

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.

VİNCRİSTİNE - KOÇAK emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneđi / Fertilitite

Tek başına vinkristin sülfat tedavisinin ardından fertilitenin nasıl etkilendiği insanlar üzerinde çalışılmamıştır. Vinkristin içeren multipl ilaçla kemoterapi alan erkek ve kadın hastalarda yapılan klinik çalışmalar, postpubertal hastalarda azospermi ve amenore ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Tedavinin tamamlanmasından sonra bu etkiler ortadan kalkmıştır fakat az sayıdaki hastada amenore ve azosperminin kalıcı olduğu görülmüştür. Bu tür yan etkilerin prepubertal hastalarda görülme 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 řu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$; $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Vinkristinin istenmeyen etkileri genellikle geriye dönüşümlüdür ve dozun büyüklüğüne ve kümülatif doza bağlıdır. En sık rastlanan yan etki saç dökülmesi, en sıkıntılı ise kökeni nöromusküler olanıdır.

VİNCRİSTİNE - KOÇAK 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 dökülmesi, his 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 nöromusküler güçlükler uzun süre devam edebilir. İdame tedavisi sırasında saç tekrar uzayabilir.

VİNCRİSTİNE - KOÇAK tedavisi sırasında görülen yan etkiler aşağıda bildirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Lökopeni, trombositopeni

Bilinmiyor: VİNCRİSTİNE - KOÇAK'ın alyuvar ve trombositler üzerine sabit ve belirli bir etkisi yoktur. Bazı hastalarda anemi görülmüştür. Trombositopeni durumunun VİNCRİSTİNE - KOÇAK tedavisine başlandığında mevcut olması halinde düzelmesi kemik iliği remisyonundan daha önce olur.

Endokrin hastalıklar:

Seyrek: Vinkristin ile tedavi edilen hastalarda uygunsuz antidiüretik (ADH) hormon sekresyonu tespit edilmiştir. Hiponatremi mevcudiyetinde yüksek üriner sodyum itrahi oluşmuştur, renal veya adrenal hastalık, hipotansiyon, dehidratasyon, azotemi ve klinik ödem bulunmamaktadır. Sıvı kaybıyla birlikte hiponatremide ve sodyumun renal kaybında düzelmeye gözlenir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Nöromusküler yan etkilerin gelişiminde bir sıralama görülmektedir, başlangıçta sadece duyu bozuklukları ve parestezi görülmektedir, nevritik ağrı, duyu kayıpları, parestezi, yürüme güçlüğü, motor zorlanmalar, dışkı kaçırma, derin tendon refleksi kaybı ataksi, parezis, ayak düşmesi, oküler palsi, laringeal sinir felci, ataksi, kraniyel sinir palsisi gözlenebilir.

Çok seyrek: Hastada sıklıkla hipertansiyonla birlikte konvülsiyon çok seyrek bildirilmiştir. Çocuklarda konvülsiyonlar ve koma hali çok seyrek olarak rapor edilmiştir.

Göz hastalıkları

Yaygın: Geçici kortikal körlük ve körlükle birlikte optik atrofi, görüşün kötüleşmesi

Bilinmiyor: Anormal göz hareketleri.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kısmi ya da total sağırılık (geçici veya kalıcı), sekizinci kafa sinirinde tahribat, denge bozukluğu, baş dönmesi, vertigo, nistagmus.

Vinkristin sülfat, platin içeren onkolitikler ve ototoksik olduğu bilinen diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılacaksa özellikle tedbirli olunmalıdır.

Kardiyak hastalıklar:

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 brankospazm görülebildiği bildirilmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar:

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

Bilinmiyor: Karın krampları, intestinal nekroz ve/veya perforasyon, kabızlık üst 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. VİNCRİSTİNE - KOÇAK kullanan hastalara kabızlığa karşı rutin bir profilaktik rejim uygulanması önerilmektedir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Alopesi.

Yaygın: Kızarıklık.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: Mesane zayıflığına bağlı üriner retansiyon poliüri ve disüri. Üriner retansiyon oluşturduğu bilinen diğer ilaçlar özellikle yaşlılarda VİNCRİSTİNE - KOÇAK uygulamasından sonraki birkaç gün içinde kullanılmamalıdır.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Enjeksiyon yeri reaksiyonu.

Bilinmiyor: Ateş, baş ağrısı, adet görememe.

Diğer

Seyrek: Vinkristin içeren kemoterapi rejimlerinde anafilaksi, kızarıklık ödem gibi alerjik tipte reaksiyonlar belirlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Vinkristin kullanımını takiben görülen yan etkiler doza bağlıdır. 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. 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 (bu durum sıvı alımının kısıtlanmasını ve Henle lupunun ve distal tübülün işlevini etkileyen diüretik uygulanmasını da içerir).
- Antikonvülsan uygulaması.
- İleusu önlemek için lavman veya katartiklerin kullanımı (bazı örneklerde gastrointestinal sistemin dekompresyonu gerekebilir).
- Kardiyovasküler sistemin düzenlenmesi.
- Transfüzyon gereksinimlerinde yol gösterici olarak günlük kan sayımının yapılması.

İzole vaka raporları folinik asidin aşırı doz vinkristin alan insanlarda yardımcı olabileceğini göstermiştir. Tavsiye edilen doz; 100 mg iv folinik asitin 24 saat boyunca her 3 saatte bir sonraki 48 saat boyunca ise her 6 saatte bir uygulanmasıdır. Farmakokinetik verilerden elde edilen vinkristinin teorik doku düzeylerinin en az 72 saat boyunca önemli ölçüde yüksek kaldığı tahmin edilmektedir. Folinik asitle tedavi yukarıda bahsedilen destekleyici tedaviye ihtiyacı ortadan kaldırmaz.

İntravenöz vinkristin dozunun çoğu dokulara hızla bağlanmasından sonra safra içine salgılanır. İlacın diyalizatta çok küçük miktarlarda görünmesinden ötürü hemodiyaliz doz aşımı durumunda yardımcı bir yöntem olmayacaktır.

Vinkristinin oral yoldan alınmasının sonuçlarıyla ilgili yayınlanmış herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Oral yoldan alınırsa, midenin boşaltılmasını takiben aktif kömür ve müşil uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Antineoplastik ilaç, 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. VİNCRİSTİNE – KOÇAK insanlarda geniş spektrumlu anti-tümör aktivite gösteren antineoplastik bir ilaçtır. Vinkristin sülfat kemik iliği koruyucusu olduğundan diğer kemoterapötik kanser ilaçlarıyla birlikte kullanıma uygundur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Vinkristin oral olarak verildiğinde gastrointestinal sistemden az emilir. Ancak emilim oranı tam belirlenmemiştir. 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 biyoyararlanım gösterdiği anlaşılmıştır.

Dağılım:

Vinkristin ve metabolitlerinin vücut doku ve sıvılarına dağılımının karakteristik özellikleri tam belirlenememiştir.

Biyotransformasyon:

Vinkristin büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur.

İlacın haftada bir defadan fazla uygulanması muhtemelen gereksizdir.

Eliminasyon:

İlacın terminal yarılanma ömrü 15-155 saat arasındadır. Vinkristinin metabolik özellikleri henüz net olarak anlaşılmamıştır. Vinkristin ve metabolitleri çoğunlukla safra yoluyla atılır. Karaciğer ve biliyer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (bu durum serum alkalin fosfataz düzeyinin yükselmesiyle anlaşılır) vinkristinin eliminasyon yarılanma ömrünü anlamlı olarak uzattığı gösterilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda metabolizmasının ve bundan dolayı vinkristinin atılımının azalması ile toksisite riskinde artış meydana gelir. Gerektiğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Direkt serum bilirubin değeri 3 mg/ 100 ml'nin (51 mikromol/l) üzerinde olan hastalarda vinkristin sülfat dozunun %50 oranında azaltılması önerilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri :

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

In vivo ve *in vitro* laboratuvar testlerinde bu ürünün mutajenik olduğu kanıtlanmamıştır. Fare ve sıçanlarda intraperitoneal uygulamadan sonra, karsinogenisiteye dair herhangi bir ipucu bulunamamıştır, ancak bu çalışma kısıtlıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Vinkristin sülfat başka ilaç ile karıştırılmamalı ve pH'yı 3.5-5.5 aralığının dışına çıkaracak başka çözeltilerle seyreltilmemelidir. İlacın furosemid ile hem şırıngada karıştırılması hem de Y bölgesine arada yıkama yapılmaksızın peş peşe enjekte edilmesi, çökelti ile sonuçlanır.

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

2 ml'lik renksiz Tip I cam flakon

Her bir karton kutu; 1 adet flakon içermektedir.

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

• Kullanma talimatları

VİNCRİSTİNE - KOÇAK, kanser kemoterapisinde uzmanlaşmış hekimler tarafından ya da onların gözetiminde kullanılmalıdır.

Hazırlama:

VİNCRİSTİNE - KOÇAK, 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.

b) Dökülmesi durumunda, operatörler eldiven giymeli ve bölgede bu amaçla tutulan sünger ile dökülen materyal temizlenmelidir. Bölge su ile iki kez yıkanmalıdır. Tüm çözeltiler ve sünger plastik bir torba içerisine konulmalı ve mühürlenmelidir.

İmha etme:

Hem tıbbi ürünün artanı hem de seyreltilmek için ya da infüzyon için hazırlanmış çözeltilerin 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.

Sitotoksik ve sitotoksik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajların atıkları TEHLİKELİ ATIKTIR ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliğine göre yapılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 64-66

Üsküdar / İstanbul

Tel. : 0216 492 57 08

Faks : 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

206/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.07.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ