

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İROTEN 100 mg/5mL I.V. infüzyonluk konsantre çözelti
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml çözelti 20 mg irinotekan hidroklorür trihidrat (17,33 mg/mL irinotekana eşdeğer) içerir.
Her bir 5 ml'lik çözelti flakonu, 100 mg irinotekan hidroklorür trihidrat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sorbitol (E420)	225 mg
Sodyum hidroksit	(pH 3,5'e ayarlamak için)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre intravenöz infüzyon çözeltisi.
Renksizden hafif sarıya kayan berrak bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kolorektal kanser:

İROTEN, ilerlemiş kolorektal kanser tedavisinde;

- İlerlemiş hastalık için daha önceden kemoterapi almamış hastalarda 5-FU ve folinik asit ile beraber,
- 5-FU içeren tedavi rejimleri ile cevap alınamayan hastalarda tek ajan olarak kullanılır.

Küçük hücreli akciğer kanserinin yineleme gösteren veya tedaviye dirençli hastalarda 2. basamak tedavisinde:

Küçük hücreli akciğer kanserinde birinci basamak kemoterapi sonrası yineleme gösteren veya tedaviye dirençli hastalarda 2. basamak tedavide tek ilaç olarak veya kombinasyon rejimlerinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Sadece yetişkinlerde kullanılır.

İROTEN tedavisine hastalığın objektif progresyonuna veya kabul edilemeyecek toksisite görülene kadar devam etmelidir.

Kolorektal kanser:

Monoterapide:

Önerilen İROTEN dozu, üç haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 350 mg/m²'dir.

Kombinasyon tedavisinde:

İrinotekanın şu üç tedavi şemasında 5-florourasil ve folinik asit ile kombinasyonunun etkinliği ve güvenliliği araştırılmıştır:

İrinotekan artı 5-FU/FA, haftalık uygulama:

Önerilen İROTEN dozu, haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 80 mg/m²'dir, ardından folinik asit ve sonra 5-FU infüzyonu yapılır. Tedavi 6 hafta sürdürülüp bir hafta ara verilir.

İrinotekan artı 5-FU/FA, 2 haftada bir:

Önerilen İROTEN dozu, iki haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 180 mg/m²'dir, ardından folinik asit ve sonra 5-FU infüzyonu yapılır.

Değişmeli uygulama:

1. gün: Önerilen İROTEN dozu, altı haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 350 mg/m²'dir.

22 ila 26. günler: Folinik asit ardından 5- florourasil infüzyonu, 6 haftada bir yapılır.

Küçük hücreli akciğer kanserinin yineleme gösteren veya tedaviye dirençli hastalarda 2. basamak tedavisinde:

Monoterapide:

Önerilen İROTEN dozu, üç haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 300 mg/m²'dir.

Kombinasyon tedavisinde:

İROTEN artı sisplatin uygulanması:

İROTEN kemoterapinin 1., 8. ve 15. günlerinde 60 mg/m² dozunda 30-90 dakikalık i.v. infüzyon şeklinde uygulanır. İROTEN uygulanmasının tamamlanmasından hemen sonra, kemoterapinin 1. günü sisplatin 60 mg/m² dozunda 60 dakikalık i.v. infüzyon şeklinde uygulanır. Kemoterapi her 4 haftada bir tekrarlanır.

Uygulama şekli:

İROTEN'in tüm dozları, 30 ila 90 dakika boyunca periferik veya merkezi bir vene infüzyonla intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Doz ayarlamaları:

İROTEN, tüm advers etkilerin NCI-CTC (Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterleri) kriterlerine göre derece 0 ve 1'e kadar gerilemesinden ve tedaviye bağlı diyarenin tamamen ortadan kalkmasından sonra verilmelidir.

Bir sonraki infüzyon verilirken, İROTEN ve eğer varsa 5-FU dozu, bir önceki infüzyon sırasında gözlenen advers etkinin en kötü derecesine göre azaltılmalıdır. Tedavi, tedaviye bağlı advers etkilerin tamamen düzelmesine izin vermek amacı ile 1-2 hafta ertelenmelidir. Aşağıdaki advers etkiler görüldüğünde İROTEN ve/veya varsa 5-FU dozu %15 ila 20 azaltılmalıdır:

- Hematolojik toksisite (4.derece nötropeni, febril nötropeni (3-4.derece nötropeni ve 2-4. derece ateş), trombositopeni ve lökopeni (4. derece).
- Hematolojik olmayan toksisite (3-4. derece).

Aşağıdaki durumlara sahip hastalarda İROTEN'in başlangıç dozunun 1 seviye düşürülmesi düşünülmelidir:

≥ 65 yaş, pelvik/abdominal radyoterapi almış olmak, performans durumunun 2 olması, bilirubin düzeylerinin yükselmesi. Total bilirubin düzeyi > 2 mg/dl olan hastalarda kullanımı ile ilgili yeterli veri olmadığından bu düzeylerde kullanımı önerilmemektedir. Hastalara uygulama öncesinde antiemetik ajanlarla premedikasyon yapılması önerilir. Kolinerjik belirtileri olan hastalarda profilaktik veya terapötik olarak atropin uygulaması yapılması önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Monoterapide: Kan bilirubin seviyesi üst normal sınırın (ULN) 3 katına kadar ve performans durumu ≤ 2 olan hastalarda İROTEN'in başlangıç dozu saptanmalıdır.

Hiperbilirubinemisi olan ve protrombin zamanı % 50'den daha fazla olan bu hastalarda, İROTEN'in klirensi azalmıştır (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler) ve bu nedenle hematotoksosite riski artmıştır. Böylece, bu hastalarda haftalık tam kan sayımı izlemesi yapılmalıdır.

- Bilirubin seviyesi üst normal sınırın (ULN) 1,5 katına kadar olan hastalarda İROTEN'in tavsiye edilen dozu 350 mg/m²'dir
- Bilirubin seviyesi üst normal sınırın (ULN) 1,5 ila 3 katı arasında olan hastalarda İROTEN'in tavsiye edilen dozu 200 mg/m²'dir.
- Bilirubin seviyesi üst normal sınırın (ULN) 3 katından fazla olan hastalar İROTEN ile tedavi edilmemelidir. (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda İROTEN'in kombine tedavisi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği:

Bu hasta popülasyonunda çalışma yapılmamış olduğu için böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda İROTEN'in kullanımı önerilmemektedir. (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

İROTEN'in pediyatri hastalarında etkinliği henüz belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda spesifik farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Ancak bu hastaların biyolojik fonksiyonları yavaşlamış olduğu için bu popülasyonda doz dikkatli seçilmelidir. Bu popülasyon ile daha yoğun araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Kullanılan rejime bağlı olarak bu popülasyon için belirli doz önerileri geçerli olabilir. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.2 Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi).

Diğer:**Radyoterapi:**

Daha önce pelvik/abdominal radyoterapi almış hastalarda İROTEN uygulamasının ardından miyelosüpresyon riski artar. Hekimler, önceden yaygın radyoterapi görmüş hastaları tedavi ederlerken dikkatli olmalıdırlar. Kullanılan rejime bağlı olarak bu popülasyon için belirli doz önerileri geçerli olabilir. (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli.)

Performans durumu:

Performans durumu düşük olan hastaların İROTEN ile ilişkili advers olay geçirme riski yüksektir. Doğu Ortak Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu 2 olan hastalar için, kullanılan rejime bağlı olarak özel doz önerileri geçerli olabilir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Performans durumu 3 veya 4 olan hastalar İROTEN almamalıdırlar. İrinotekan/5-FU/LV veya 5-FU/LV ajanların karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda başlangıçtaki performans durumu 2 olanlarda, performans durumu 0 veya 1 olanlara nazaran daha yüksek oranda hastaneye yatış, nötropenik ateş, tromboembolizm, tedavinin birinci kürde kesilmesi ve erken ölüm olayları gözlenmiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Kronik iltihaplı bağırsak hastalığı ve/veya bağırsak tıkanmalarında,
- İrinotekan hidroklorür trihidrat veya İROTEN'in bileşenlerinden herhangi birine şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonu göstermiş olanlarda,
- Gebelik ve laktasyonda (Bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),

- Bilirubin seviyesi normal üst sınırın 3 katından yüksek olan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),
- Ağır kemik iliği yetmezliği olan hastalarda,
- ECOG performans durumu 2'den büyük olan hastalarda,
- Eşzamanlı kantaron (Binbirdelik Otu [St. John's Wort]) kullanan hastalarda, İROTEN kullanımını kontrendikedir.

Setuksimab ve bevasizumab ile ilgili ek kontrendikasyonlar için bu tıbbi ürünlerin ürün bilgilerine başvurunuz.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İROTEN sitotoksik kemoterapi uygulaması konusunda uzman birimlerde kullanılmalı ve mutlaka antikanser kemoterapisi konusunda uzman bir hekimin gözetiminde uygulanmalıdır.

İROTEN'in advers olaylarının doğası ve sıklığı gözönünde bulundurularak aşağıdaki durumlarda, kullanıma karar vermek için beklenen yararlar ve muhtemel terapötik riskleri dikkatle kıyaslanmalıdır.

- Risk faktörü bulunan hastalar, özellikle ECOG performans durumu = 2 olanlar.
- Nadiren, advers olaylara karşı alınması gereken önlemleri içeren önerilere uymayacağı düşünülen hastalar (geç diyare başladığında büyük miktarda sıvı alımı ile beraber derhal ve uzun süreli antidiyaretik tedaviye başlanması). Bu tip hastalar için sıkı hastane gözetimi önerilir.
- İROTEN monoterapide kullanıldığında, genellikle 3 haftada bir dozaj planı ile reçete edilir. Ancak özellikle ağır nötropeni riski olan veya yakın takip gerektiren hastalarda haftalık dozaj planı verilmesi düşünülebilir (Bkz. Bölüm 5. Farmakolojik özellikler).

Gecikmiş diyare

İROTEN'in verilmesi üzerinden 24 saatten fazla bir süre geçtikten sonra veya bir sonraki kürden önce herhangi bir zamanda ortaya çıkabilecek geç diyare riski konusunda hastalar uyarılmalıdır. Monoterapide ilk sıvı dışkının görülme zamanı İROTEN infüzyonundan ortalama 5 gün sonradır. Geç diyare dehidratasyona, elektrolit dengesizliğine veya sepsise yol

açabileceğinden yaşamı tehdit edebilir. Hastalar diyarenin başladığını doktorlarına derhal bildirmeli ve uygun tedaviye hemen başlanmalıdır.

Diyare riski yüksek hastalar daha önce abdominal/pelvik radyoterapi görmüş olup başlangıçta hiperlökositozu bulunan ve performans statüsü 2 ve üstü olan hastalar ve kadınlardır. Doğru tedavi edilmezse özellikle de beraberinde nütropeni bulunan hastalarda diyare yaşamı tehdit edici düzeyde olabilir.

İlk sıvı dışkı görülür görülmez hasta büyük miktarda, elektrolit içeren içecekler içmeye başlamalı ve diyareyi önleyici tedaviye derhal başlanmalıdır. Bu tedavi İROTEN'in uygulandığı merkez tarafından reçete edilmelidir. Hasta hastaneden çıktıktan sonra, diyare başlar başlamaz tedavisine başlayabilme amacıyla reçete edilmiş ilacı temin etmelidir. Ek olarak, hasta İROTEN uygulayan doktorunu veya üniteyi diyarenin meydana gelişi hakkında haberdar etmelidir.

Geç diyarede önerilen diyare tedavisi yüksek doz loperamiddir (4 mg ilk uygulama olarak, daha sonra 2 saatte bir 2 mg). Tedavi son sıvı dışkı görüldükten sonra 12 saat sürdürülmeli ve değiştirilmemelidir. Paralitik ileus riski nedeniyle tedavi hiçbir koşulda bu dozlarda ardarda 48 saatten uzun süre sürdürülmezken, 12 saatten de kısa olmamalıdır.

Diyare ile birlikte ağır nütropeni (nütrofil sayısı < 500 hücre/mm³) de mevcutsa, antidiyareik tedaviye ek olarak, geniş spektrumlu bir antibiyotik profilaktik olarak verilmelidir.

Aşağıdaki durumlarda, diyare tedavisi için antibiyotik tedavisine ek olarak hastane tedavisi önerilir:

- Beraberinde ateş de olan diyare,
- Ağır diyare (intravenöz hidrasyon gerektiren),
- Yüksek doz loperamid tedavisine başlanmasına rağmen 48 saatten uzun süren diyare.

Hasta daha önceki kürlerde geç diyare geçirmiş olsa dahi, loperamid profilaktik olarak verilmemelidir.

Ağır diyare görülen hastalarda sonraki kürlerde doz azaltılması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi).

Erken diyare

İROTEN verildikten sonra 24 saat içinde ortaya çıkabilecek erken diyare konusunda hastalar uyarılmalıdır.

Hematoloji

Klinik alışmalarda, NCI CTC 3. ve 4. derece ntropeni sıklığı önceden pelvik/abdominal radyoterapi alan hastalarda bu tür radyoterapi almayanlardan daha yüksek olmuştur. Başlangıç serum total bilirubin düzeyleri 1,0 mg/dL veya üstü olan hastalarda bu değerin altında olanlara göre, birinci döngü 3. veya 4. derece ntropeni yaşama olasılığı anlamlı derecede yüksektir.

İROTEN tedavisi sırasında haftalık olarak tam kan sayımı yapılması önerilir. Hastalar ntropeni riski ve ateşin önemi konusunda uyarılmalıdır. Febril ntropeni (ateş > 38°C ve ntrofil sayısı ≤ 1.000 hücre/mm³) hastanede geniş spektrumlu, intravenöz yoldan kullanılan antibiyotiklerle derhal tedavi edilmelidir.

Ağır hematolojik etkiler görülen hastalarda bir sonraki kürde doz azaltılması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Ağır diyaresi olan hastalarda artmış hematolojik toksisite ve enfeksiyon riski bulunmaktadır. Ağır diyaresi olan hastalarda tam kan sayımı yapılmalıdır.

İmmnospresan etkileri/enfeksiyonlara karşı yüksek duyarlılık

İrinotekan da dahil olmak üzere kemoterapötik ajanlar tarafından bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda canlı veya canlı zayıflatılmış aşıların uygulanması ciddi veya ölümcül enfeksiyonlara neden olabilir. İROTEN alan hastalara canlı aşı yapmaktan kaçınılmalıdır. l veya inaktif aşılar uygulanabilir; ancak, bu aşılara cevap azalabilir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyon testleri, başlangıçta ve her kr öncesi yapılmalıdır.

İROTEN'in klirensinin azalması ve bu sebeple hematotoksisite riskinin artması sebebiyle, bilirubini normalin üst sınırına göre 1,5 ila 3 kat arasında değişen hastalarda tam kan sayımı haftalık olarak takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bilirubin düzeyleri normal üst sınırının 3 katından fazla olan hastalar için Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar bölümü).

Bulantı ve kusma

Her İROTEN tedavi küründen önce antiemetiklerle profilaktik tedavi önerilir. Bulantı ve kusma sıklıkla bildirilmiştir. Geç diyare ile birlikte kusması olan hastalar mümkün olduğu kadar çabuk hastaneye yatırılmalıdır.

Akut kolinerjik sendrom

Akut kolinerjik sendrom meydana gelirse (erken diyare olarak tanımlanır ve abdominal kramplar göz bebeğinin küçülmesi, salya artması, terleme gibi çeşitli belirtilerden oluşur) klinik olarak kontrendike değilse, atropin sülfat (0,25 mg subkütan olarak) uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Bu belirtiler, irinotekanın infüzyonu sırasında veya kısa süre sonra görülebilir, irinotekanın ana bileşiğinin antikolinesteraz aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünülür ve daha yüksek irinotekan dozları ile daha sık ortaya çıkması beklenir.

Astımlı hastalara dikkatle yaklaşılmalıdır. Akut ve ağır kolinerjik sendrom geçiren hastalarda İROTEN'in sonraki uygulamalarında profilaktik atropin sülfat tedavisi verilmesi önerilir.

Solunum bozuklukları

İrinotekan tedavisi sırasında, interstisyel pulmoner hastalığın pulmoner infiltrat olarak görülmesi yaygın değildir. İnterstisyel pulmoner hastalık ölümcül olabilir. İnterstisyel pulmoner hastalık gelişimi ile muhtemelen ilişkili risk faktörleri arasında önceden akciğer hastalığı olması, pnömotoksik ilaçların ve koloni stimule-edici faktörlerin kullanılması ve radyoterapi yer alır. Risk faktörü olan hastalar İROTEN tedavisi sırasında ve öncesinde solunum semptomları açısından yakından izlenmelidirler.

Böbrek fonksiyonu bozuk hastalar

Serum kreatinin veya BUN'de artışlar gözlenmiştir. Akut böbrek yetmezliği vakaları görülmüştür. Bu olaylar, genellikle enfeksiyon komplikasyonlarıyla veya kusma, bulantı veya ishal ile ilgili dehidrasyonla ilişkilendirilmiştir. Tümör lizisi sendromu nedeniyle nadiren renal disfonksiyon vakaları da bildirilmiştir.

Yaşlılar

Yaşlı hastalarda genel olarak biyolojik fonksiyonlarda, özellikle karaciğer fonksiyonlarında azalma meydana gelmesinin sıklığı nedeniyle bu popülasyonda İROTEN'in doz seçiminde dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı ve/veya bağırsak tıkanıklığı

Bağırsak tıkanıklığı giderilene kadar hastalar İROTEN ile tedavi edilmemelidir.

Işın tedavisi

Daha önce pelvik/abdominal radyoterapi gören hastalar irinotekan uygulamasından sonra artmış miyelosüpresman riski altındadır. Doktorlar daha önce radyasyona maruz kalmış hastaları tedavi etmek için dikkatli olmalıdır (örn. > %25 radyasyona maruz kalmış kemik iliği ve irinotekan tedavisine başlamadan önce 6 hafta içinde). Bu popülasyon için doz ayarlaması yapılabilir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Kardiyak bozukluklar

Miyokardiyal iskemik olaylar, irinotekan tedavisinin ardından temelde kalp rahatsızlığı olan hastalarda, kardiyak hastalıklar için bilinen diğer risk faktörlerinde veya önceki sitotoksik kemoterapide ağırlıklı olarak görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Sonuç olarak, bilinen risk faktörlerine sahip hastalar yakından izlenmeli ve değiştirilebilen tüm risk faktörlerini en aza indirmek için harekete geçilmelidir (örn. sigara kullanımı, yüksek tansiyon ve hiperlipidemi).

Vasküler bozukluklar

İrinotekan, altta yatan neoplazmaya ek olarak birden fazla risk faktörü ile başvuran hastalarda nadiren tromboembolik olaylarla (pulmoner emboli, venöz tromboz ve arteriyel tromboemboli) ilişkilendirilmiştir.

Ekstravazasyon

İROTEN, vezikan olarak bilinmese de, damar dışına çıkmasından kaçınmak için gereken önlemler alınmalı ve infüzyon yeri iltihap (yangı) açısından izlenmelidir. İlaç damar dışına çıkarsa infüzyon bölgesinin bol suyla yıkanması ve buz uygulaması önerilmektedir.

Diğer

Diyare ve/veya kusma nedeniyle dehidrate olmuş veya sepsis olan çok nadir vakalarda böbrek yetmezliği, hipotansiyon ve dolaşım bozuklukları gözlenmiştir.

İROTEN sorbitol içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonra en az üç ay süreyle kontraseptif önlemler alınmalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İROTEN'in antikolinesteraz aktivitesi olduğu bilindiğinden, İROTEN ve nöromusküler bloke edici ajanlar arasında etkileşim varlığı gözardı edilemez. Antikolinesteraz aktivitesi olan ilaçlar suksametoniyumun nöromusküler bloke edici etkisini uzatabilir ve non-depolarizan ilaçların nöromusküler bloğunu antagonize edebilirler.

Bazı çalışmalar, CYP3A-indükleyici antikonvülsan ilaçlarla (örn. karbamazepin, fenobarbital veya fenitoin) birlikte uygulamanın; irinotekan, SN-38 ve SN-38 glukuronid maruziyetini azaltabildiğini ve farmakodinamik etkilerin de azalmasına neden olduğunu göstermiştir. Bu tür antikonvülsan ilaçların etkileri SN-38 ve SN-38G'nin EAA'larının %50 veya daha fazla azalmasına yol açmıştır. Sitokrom P450 3A enzim indüksiyonuna ek olarak artan

glukuronidasyon ve artan biliyer atılım, irinotekana ve onun metabolitlerine maruziyetin azaltılmasında rol oynayabilir.

Bir çalışmada, tek başına İrinotekan verilmesine kıyasla eş zamanlı ketokonazol uygulamasının, APC'nin EEA değerinde %87'lik azalmaya ve SN-38'in EAA'sında %109'luk artışa neden olduğu gösterilmiştir. (APC=7-etil-10-[4-N-[(5-aminopentanoik asid)-1-piperidino] –karboniloksikamptotesin kimyasal isimli inaktif minör metabolit).

Sitokrom P450 3A4 yoluyla ilaç metabolizmasını inhibe ettiği (örn. ketokonazol) ya da indüklediği (örn. rifampisin, karbamazepin, fenobarbital veya fenitoin) bilinen ilaçları eş zamanlı kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır. İrinotekan ile birlikte bu metabolik yolun bir inhibitörü/indükleyicisinin uygulanması, irinotekanın metabolizmasını değiştirebilir ve bu nedenle kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

900 mg St.John's Wort (Kantaron (Binbirdelik otu) - Hypericum perforatum) ile birlikte 350 mg/m² İrinotekan'ın uygulandığı küçük ölçekli bir farmakokinetik çalışmada (n=5), irinotekanın aktif metaboliti, SN-38 plazma konsantrasyonlarında % 42'lik bir azalma gözlenmiştir. Kantaron SN-38 plazma düzeylerini düşürür. Bu nedenle, kantaron İROTEN ile birlikte uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Kombinasyon rejiminde eş zamanlı 5-flurourasil/folinik asit uygulaması irinotekanın farmakokinetiğini değiştirmez.

İrinotekanın güvenilirlik profilinin setuksimabtan etkilendiğini veya tersini gösteren bir kanıt bulunmamaktadır.

Bir çalışmada, tek başına ve bevasizumab ile kombinasyon şeklinde irinotekan/5FU/FA alan hastalarda irinotekan konsantrasyonları benzer bulunmuştur. İrinotekanın aktif metaboliti SN-38'in konsantrasyonları bir hasta alt grubunda (tedavi kolu başına yaklaşık 30 hasta) analiz edilmiştir. Tek başına irinotekan/5FU/FA alan hastalar ile karşılaştırıldığında, bevasizumab ile kombinasyon şeklinde irinotekan/5FU/FA alanlarda SN-38 konsantrasyonları ortalama %33 daha yüksek bulunmuştur. Hastalar arasındaki bireysel değişkenliğin fazla olması ve örneklemin sınırlılığı nedeniyle, SN-38 düzeylerinde gözlenen artışın bevasizumaba bağlı

olup olmadığı bilinmemektedir. Diyare ve lökopeni advers olaylarında hafif düzeyde artış görülmüştür. Bevasizumab ile kombinasyon şeklinde irinotekan/5FU/FA alan hastalarda irinotekan dozu için daha fazla azaltma yapıldığı bildirilmiştir.

Bevasizumab ile İROTEN kombinasyonunda ağır diyare, lökopeni ya da nötropeni gelişen hastalarda, en ciddi yan etkinin derecesine göre irinotekan dozu modifiye edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Deksametazonun antiemetik profilakside kullanımı, İROTEN kullanan hastalarda görülebilen lenfositopeni ihtimalini artırır. Bununla birlikte ciddi fırsatçı infeksiyonlar görülmemiştir ve özellikle lenfositopeniye bağlanan bir komplikasyon yoktur.

İrinotekanın uygulanmasından önce diabetes mellitus geçmişine sahip olan veya glikoz intoleransı bulunan hastalarda hiperglisemi gözlenmiştir. Antiemetik profilaksisi olarak verilen deksametazon, bazı hastalarda hiperglisemi görülmesini artırmış olabilir.

İROTEN tedavisi süresince laksatif kullanımının diyare şiddetini artırması beklenir.

Diüretikler: İROTEN'in kullanımıyla gelişen kusma ve/veya ishale sekonder dehidratasyon gözlenebilir. Hekim, İROTEN kullanımı sırasında aktif kusması ve/veya diyaresi olan hastalarda diüretik tedavisini kesmek isteyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar ve erkekler tedavi boyunca ve sırasıyla tedaviden 1 ay ve 3 ay sonrasına kadar etkili kontrasepsiyon kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

İROTEN'in gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. İrinotekan'ın embriyotoksik, fetotoksik ve teratojen olduğu tavşan ve sıçanlarda gösterilmiştir.

Bu nedenle İROTEN gebelikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Laktasyon dönemi

Emziren sıçanların sütünde ¹⁴C-irinotekan tespit edilmiştir. İROTEN'in insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebekler üzerinde advers etki potansiyeli nedeniyle İROTEN tedavisi sırasında emzirme kesilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar)

Üreme yeteneği/Fertilite

İrinotekanın üreme yeteneğine etkisi hakkında insanlara yönelik bir veri yoktur. Hayvanlarda irinotekanın yavruların doğurganlığına olumsuz etkileri belgelenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar, İROTEN uygulaması sonrası 24 saat içinde baş dönmesi ve görme bozuklukları olabileceği konusunda uyarılmalı ve bu semptomlar meydana geldiğinde araç ve makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik Çalışmalar

Advers reaksiyon verileri, metastatik kolorektal kanser çalışmalarından kapsamlı bir şekilde toplanmıştır; sıklıklar aşağıda sunulmuştur. Diğer endikasyonların advers etkilerinin kolorektal kanserinkine benzer olması beklenmektedir.

İrinotekanın en yaygın görülen ($\geq 1/10$) doz-sınırlayıcı advers reaksiyonları, gecikmiş diyare (uygulamadan 24 saat sonra ortaya çıkmaktadır) ve nötropeni, anemi ve trombositopeni de dahil olmak üzere kan hastalıklarıdır.

Nötropeni doz sınırlı bir toksik etkidir. Nötropeni geri dönüşümlüdür ve kümülatif değildir; monoterapide veya kombinasyon tedavisinde en alt düzeye kadar geçen gün 8 gündür.

Çok yaygın ciddi geçici akut kolinerjik sendrom gözlenmiştir.

Başlıca semptomlar, erken ishal ve irinotekan infüzyonu boyunca veya infüzyondan sonraki ilk 24 saat içinde meydana gelen karın ağrısı, terleme, miyoz ve artmış salivasyon gibi çeşitli diğer semptomlar olarak tanımlanır. Bu belirtiler atropin uygulamasından sonra kaybolur (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

MONOTERAPİ

Monoterapide önerilen doz 350 mg/m^2 olan 765 hastadan irinotekan uygulanmasıyla muhtemel veya muhtemelen ilişkili olduğu düşünülen aşağıdaki advers etkiler rapor edilmiştir. Her sıklık grubunda, ciddiyetin azalması amacıyla advers reaksiyonlar sunulmuştur.

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

Monoterapide irinotekan ile bildirilen advers reaksiyonlar (Her 3 haftalık programda 350 mg/m^2)		
MedDRA sistem organ sınıfı	Sıklık kategorisi	Tercih edilen terim
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Enfeksiyon
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Nötropeni
	Çok yaygın	Anemi
	Yaygın	Trombositopeni
	Yaygın	Febril nötropeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	İştah azalması
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Kolinerjik sendrom
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Diyare
	Çok yaygın	Kusma
	Çok yaygın	Bulantı
	Çok yaygın	Karın ağrısı
	Yaygın	Kabızlık
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Alopesi (geri dönüşümlü)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Mukozal inflamasyon
	Çok yaygın	Yüksek ateş
	Çok yaygın	Asteni
Araştırmalar	Yaygın	Kan kreatinin artışı
	Yaygın	Transaminaz (SGPT ve SGOT) artışı
	Yaygın	Bilirubin artışı
	Yaygın	Kan alkalın fosfataz artışı

Seçilen advers reaksiyonların tanımı (monoterapi)

Ağır diyare: Diyare kontrolü için verilen tavsiyelere uyan hastaların %20'sinde ağır diyare gözlenmiştir. Değerlendirilebilir kürlerin %14'ünde ağır diyare meydana gelir. İrinotekan infüzyonu sonrası ilk sıvı dışkının görülmeye başlamasına kadar geçen medyan süre 5 gündür.

Bulantı ve kusma: Antiemetiklerle tedavi edilen hastaların yaklaşık %10'unda bulantı ve kusma ciddi düzeydedir.

Kabızlık: Hastaların %10'undan azında gözlemlenir.

Nötropeni: Hastaların %78,7'sinde nötropeni gözlenmiş olup %22,6'sında ağır (nötrofil sayısı <500 hücre/mm³) olarak saptanmıştır. Değerlendirilebilir kürlerde, hastaların %18'inin nötrofil sayısı 1.000 hücre/mm³'ün altında, bunların %7,6'sının ise < 500 hücre/mm³ dür.

Tam iyileşmeye genellikle 22 günde ulaşılmıştır.

Ağır nötropeni ve ateş: Hastaların % 6,2'si ve kürlerin %1,7'sinde ağır nötropeni ile birlikte ateş gözlenmiştir.

Hastaların yaklaşık %10,3'ünde enfeksiyöz ataklar meydana gelmiştir (kürlerin %2,5'i). Bunların %5,3'ünde (kürlerin %1,1'i) ağır nötropeni de bulunmakta olup 2 vaka da ölümlle sonuçlanmıştır.

Anemi: Monoterapi hastalarının %58,7'sinde anemi bildirilmiştir (%8'inde hemoglobin <8 g/dl ve %0,9'unda hemoglobin <6,5 g/dl).

Trombositopeni: Hastaların %7,4'ü ve kürlerin %1,8'inde trombositopeni (<100.000 hücre/mm³) gözlenmiştir. Hastaların %0,9'unda ve kürlerin % 0,2'sinde trombosit sayısı ≤ 50.000 hücre/mm³ olarak bulunmuştur. Hastaların hemen hemen hepsi 22. güne kadar iyileşme göstermişlerdir.

Akut kolinerjik sendrom: Monoterapide tedavi edilen hastaların % 9'unda ciddi geçici akut kolinerjik sendrom gözlenmiştir.

Asteni: Monoterapide tedavi edilen hastaların %10'undan azında asteni ciddi düzeydedir. İrinotekan ile nedensel ilişki açık bir şekilde tespit edilmemiştir. Ateş, enfeksiyon yokluğunda ve ciddi nötropeni olmaksızın % 12'sinde meydana gelmiştir.

Laboratuvar testleri:

İlerleyici karaciğer metastazı olmayan hastaların monoterapisinde; transaminazların, alkalen fosfatazın ya da bilirubininin geçici ve hafif-orta şiddette artışı sırasıyla %9,2, %8,1 ve %1,8 hastada gözlenmiştir.

Hastaların %7,3'ünün serum kreatinin düzeyinde geçici ve hafif-orta şiddette artış gözlenmiştir.

KOMBİNASYON TEDAVİSİ

İROTEN ile ilişkilendirilen istenmeyen etkiler bu bölümde ayrıntılı olarak anlatılmıştır. İrinotekanın güvenilirlik profiline setuksimabdan etkilendiğine veya tersinin olduğuna dair

bir kanıt bulunmamaktadır. Setuksimab ile kombinasyon halinde kullanımda, ek olarak bildirilen istenmeyen etkiler setuksimab ile olması beklenen etkilerdir (örn.:akne formunda döküntü %88). Setuksimab ile kombinasyon halinde irinotekanın advers etkileri hakkında bilgi için ürünlerin kendi kısa ürün bilgilerine bakınız.

İROTEN/bolus 5-FU/FA'ya bevasizumab eklenmesiyle ilişkili başlıca önemli risk 3.derece hipertansiyondur. Ayrıca, sadece irinotekan/bolus 5-FU/FA'yı alan hastalara nazaran, bu rejimde ishal ve lökopeni gibi 3./4.derece kemoterapi advers olayları sıklığında küçük bir artış görülmüştür. Bevasizumab kombinasyonu ile ilgili diğer bilgiler ve advers reaksiyonlar için, bevasizumabın ürün bilgilerine başvurulmalıdır.

İROTEN ile kapesitabinin kombine kullanımında, kapesitabinin tek başına kullanımı ile görülenlere ek olarak veya kapesitabinin tek başına kullanımı ile görülden daha yüksek sıklıkta görülen advers etkiler şunlardır:

Çok yaygın, tüm derecelerdeki advers etkiler: tromboz/emboli; *Yaygın, tüm derecelerdeki advers etkiler:* aşırı duyarlılık reaksiyonu, kardiyak iskemi/enfarktüs; *Yaygın, derece 3 ve derece 4 advers etkiler:* febril nötropeni. (Kapesitabinin advers etkilerinin tam listesi için, kapesitabin ürün bilgisi dökümanına bakınız.)

İrinotekan ve bevasizumab ile kapesitabin kombine kullanımında, kapesitabinin tek başına kullanımı ile görülenlere ek olarak veya kapesitabinin tek başına kullanımı ile görülden daha yüksek sıklıkta görülen 3 ve 4. derece advers etkiler şunlardır:

Yaygın, derece 3 ve derece 4 advers etkiler: nötropeni, tromboz/emboli, hipertansiyon ve kardiyak iskemi/enfarktüs. (Kapesitabinin ve bevasizumab advers etkilerinin tam listesi için, kapesitabin ve bevasizumab ürün bilgileri dokümanlarına bakınız.)

İrinotekan metastatik kolorektal kanser için 5-FU ve FA ile kombinasyon halinde çalışılmıştır.

Derece 3 hipertansiyon, bolus irinotekan/5-FU/FA'ya bevasizumab eklenmesiyle ilgili başlıca önemli risk oluşturmuştur. Buna ek olarak, bu rejimle diyarenin ve lökopeninin derece 3/4 kemoterapi yan etkilerinde yalnız bolus irinotekan/5-FU/FA alan hastalara kıyasla küçük bir

artış olmuştur. Bevasizumab ile kombinasyon halinde advers reaksiyonlar hakkında diğer bilgiler için bevasizumab kısa ürün bilgisine bakınız.

Klinik araştırmalardaki advers etkilerin güvenlik verileri, MedDRA Sistem Organ Sınıflarında kan ve lenfatik sistem bozuklukları, gastrointestinal bozukluklar ve deri ve subkütanöz doku bozukluklarındaki NCI derece 3 ya da 4 ya da sık görülen muhtemel advers olayları açıklamaktadır.

145 hastaya 2 haftalık dozaj rejimi ile 180 mg/m² İrinotekan ve 5-FU/FA kombinasyonunun uygulanması sırasında ortaya çıkan ve İrinotekan tedavisi ile ilişkisi muhtemel ya da olası olan yan etkiler aşağıda sıralanmıştır:

Kombinasyon tedavisinde irinotekan ile bildirilen advers reaksiyonlar (Her 2 haftalık programda 180 mg/m²)		
MedDRA sistem organ sınıfı	Sıklık kategorisi	Tercih edilen terim
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Enfeksiyon
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Trombositopeni
	Çok yaygın	Nötropeni
	Çok yaygın	Anemi
	Yaygın	Febril nötropeni
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	İştah azalması
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Kolinerjik sendrom
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Diyare
	Çok yaygın	Kusma
	Çok yaygın	Bulantı
	Yaygın	Karın ağrısı
	Yaygın	Kabızlık
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Alopesi (geri dönüşümlü)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Mukozal inflamasyon
	Çok yaygın	Asteni
	Yaygın	Yüksek ateş

Araştırmalar	Çok yaygın	Transaminaz (SGPT ve SGOT) artışı
	Çok yaygın	Bilirubin artışı
	Çok yaygın	Kan alkalın fosfataz artışı

Seçilen advers reaksiyonların tanımı (kombinasyon terapisi)

Ağır diyare: Diyare kontrolü için verilen tavsiyelere uyan hastaların %13,1'inde ağır diyare gözlenmiştir. Değerlendirilebilir kürlerin %3,9'unda ağır diyare meydana gelir.

Bulantı ve kusma: Daha düşük ciddi bulantı ve kusma insidansı ile karşılaşılmıştır (hastalarda görülme sıklığı: sırasıyla %2,1 ve %2,8).

Kabızlık: İrinotekan'a ve/veya loperamid'e göre kabızlık hastaların %3,4'ünde görülmüştür.

Nötropeni: Hastaların %82,5'inde nötropeni gözlenmiş olup %9,8'inde ağır (nötrofil sayısı <500 hücre/mm³) olarak saptanmıştır. Değerlendirilebilir kürlerde, hastaların %67,3'ünün nötrofil sayısı 1.000 hücre/mm³'ün altında, %2,7'sinin de nötrofil sayısı <500 hücre/mm³ idi. Tam iyileşmeye genellikle 7-8 günde ulaşılmıştır.

Ateş: Hastaların % 3,4'ü ve kürlerin %0,9'unda ağır nötropeni ile birlikte ateş gözlenmiştir. Hastaların yaklaşık %2'sinde enfeksiyöz ataklar meydana gelmiştir (kürlerin %0,5'i). Bunların %2,1'inde (kürlerin %0,5'i) beraberinde ağır nötropeni de bulunmakta olup 1 vaka da ölümle sonuçlanmıştır.

Anemi: Hastaların %97,2'sinde anemi bildirilmiştir (%2,1'inde hemoglobin <8 g/dl).

Trombositopeni: Hastaların %32,6'sında ve kürlerin %21,8'inde trombositopeni (<100.000 hücre/mm³) gözlenmiştir. Hiçbir ciddi trombositopeni (<50.000 hücre/mm³) vakası ile karşılaşılmamıştır.

Akut kolinerjik sendrom: Kombinasyon tedavisinde hastaların %1,4'ünde ciddi geçici akut kolinerjik sendrom gözlenmiştir.

Asteni: Kombinasyon tedavisindeki hastaların %6,2'sinde asteni ciddi düzeydedir. İrinotekan ile nedensel ilişki açık bir şekilde tespit edilmemiştir. Ateş, enfeksiyon yokluğunda ve ciddi nötropeni olmaksızın % 6,2'sinde meydana gelmiştir.

Laboratuvar testleri:

İlerleyici karaciğer metastazı olmayan hastaların kombinasyon tedavisinde, SGPT, SGOT, alkalin fosfataz veya bilirubin serum düzeylerinden herhangi birinde geçici artış (1. ve 2. derece) sırasıyla hastaların %15, %11, %11 ve %10'unda gözlenmiştir. Hastaların sırasıyla %0, %0, %0 ve %1'inde geçici 3.derece artışlar gözlenmiştir. 4. derece artış hiç gözlenmemiştir.

Çok nadiren amilaz ve/veya lipaz düzeyinde artış bildirilmiştir.

Nadir vakada hiponatremi ve hipokalemi bildirilmiş olup çoğunlukla kusma ve diyareye bağlıdır.

HAFTALIK İRİNOTEKAN DOZAJI İLE KLİNİK ÇALIŞMALARDA RAPORLANAN DİĞER ADVERS ETKİNLİKLER

İrinotekanla yapılan klinik çalışmalarda bildirilen ilaçla ilgili ilave vakalar: Ağrı, sepsis, rektal bozukluk, GI monilisi, hipomagnezemi, döküntü, cilt belirtileri, anormal yürüme, konfüzyon, baş ağrısı, senkop, cilt kızarması, bradikardi, idrar yolu enfeksiyonu, göğüs ağrısı, artmış GGTP, ekstremitelerde tromboembolik olaylar (arteriyel tromboz, serebral enfarktüs, serebrovasküler olay, derin tromboflebit, alt ekstremitelerde emboli, pulmoner embol, tromboflebit, tromboz ve ani ölüm) (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pazarlama Sonrası Gözetim

Pazarlama sonrası gözetimden kaynaklanan sıklıklar bilinmemektedir (mevcut verilerden tahmin edilemez).

MedDRA sistem organ sınıfı	Tercih edilen terim
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	<ul style="list-style-type: none">Bakteriyolojik olarak belgelenmiş bir Psödomembranöz kolit (<i>Clostridium difficile</i>)Sepsis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	<ul style="list-style-type: none"> • Antiplatelet antikorlarla periferik trombositopeni
Bağıışıklık sistemi hastalıkları	<ul style="list-style-type: none"> • Aşırı duyarlılık reaksiyonu • Anafilaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	<ul style="list-style-type: none"> • Dehidrasyon (diyare ve kusmaya bağlı olarak) • Hipovolemi
Sinir sistemi hastalıkları	<ul style="list-style-type: none"> • Konuşma bozuklukları genelde geçici olup, bazı vakalarda olay, irinotekanın infüzyonu sırasında veya kısa süre sonra görülen kolinerjik sendroma atfedilir. • Parestezi
Kardiyak hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon (infüzyon sırasında veya sonrasında) • Kardiyo dolaşım yetmezliği*
Vasküler hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotansiyon*
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • İrinotekan tedavisi sırasında pulmoner infiltrat olarak bulunan interstisyel pulmoner hastalık nadirdir; Dispne gibi erken belirtiler bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). • Dispne (Bkz. Bölüm 4.4) • Hıçkırık
Gastrointestinal hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Bağırsak tıkanıklığı • İleus: Önceden kolit olmaksızın ileus vakaları da bildirilmiştir. • Megakolon • Gastrointestinal hemoraji • Kolit: Bazı vakalarda kolit, ülserasyon, kanama, ileus veya enfeksiyon nedeniyle komplike olur.

	<ul style="list-style-type: none"> • Tiflit • İskemik kolit • Ülseratif kolit • Gastrointestinal kanama • Semptomatik veya asemptomatik pankreas enzim yüksekliği • Bağırsak delinmesi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	<ul style="list-style-type: none"> • Cilt reaksiyonları
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	<ul style="list-style-type: none"> • Kas kasılması veya krampları
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	<ul style="list-style-type: none"> • Böbrek yetmezliği ve akut böbrek yetmezliği genelde enfekte hale gelen hastalarda ve/veya ciddi gastrointestinal toksisiteden arındırılmış hacim.* • Böbrek yetmezliği*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • İnfüzyon yeri reaksiyonları
Araştırmalar	<ul style="list-style-type: none"> • Kan amilazı artışı • Lipaz artışı • Hipokalemi • Çoğunlukla diyare ve kusma ile ilişkili hiponatremi • Progresif karaciğer metastazı yokluğunda serum transaminaz düzeylerinde çok nadiren artışlar (örn. AST ve ALT) bildirilmiştir.
<p>*Diyare ve/veya kusma ile ilişkili dehidrasyon atakları veya sepsis yaşayan hastalarda nadiren böbrek yetmezliği, hipotansiyon veya kardiyovasküler dolaşım yetmezliği vakaları gözlemlenmiştir.</p>	

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: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Önerilen terapötik dozun yaklaşık iki katı dozlarda ölümcül olabilecek doz aşımı bildirilmiştir. Bildirilen en belirgin advers reaksiyonlar, ağır nötropeni ve ağır diyaredir. Diyare nedeniyle oluşan dehidrasyonu önlemek ve herhangi bir enfeksiyöz komplikasyonu tedavi etmek için azami destek bakım verilmelidir. İROTEN'in doz aşımı için bilinen bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ilaçlar

ATC kodu: L01XX19

DeneySEL veri

İrinotekan, kamptotesinin yarı-sentetik bir türevidir. DNA topoizomerez I'in spesifik inhibitörü olarak etki eden bir antineoplastik ajandır. Çoğu dokuda karboksilesteraz tarafından SN-38'e metabolize olur. SN-38 (aktif metabolit) pürifiye edilmiş topoizomerez I üzerinde irinotekandan daha etkili ve çeşitli mürin ve insan tümör hücre serileri üzerinde daha sitotoksiktir. DNA topoizomerez I'in irinotekan veya SN-38 ile inhibisyonu ile tek zincirli DNA lezyonları meydana gelir ve DNA replikasyon sarmalı bloke olur. Bu da sitotoksositeye neden olur. Bu sitotoksik aktivite zamana bağımlı ve S fazına spesifiktir.

Bu sayede irinotekan ile SN-38'in *in vitro* olarak P-glikoprotein MDR tarafından anlamlı düzeyde tanınmadığı görülmüştür, bu nedenle doksorubisin ve vinblastine dirençli hücre dizilerine karşı sitotoksik aktivite göstermektedir.

Ayrıca irinotekan, mürin tümör modellerinde (P03 pankreatik duktal adenokarsinom, MA16/C meme adenokarsinomu, C38 ve C51 kolon adenokarsinomları) ve insan ksenogreflerinde (Co-4 kolon adenokarsinomu, Mx-1 meme adenokarsinomu, ST-15 ve SC-16 gastrik adenokarsinomlar) *in vivo* olarak geniş bir antitümör etkinliğe sahiptir. İrinotekan, P-glikoprotein MDR (vinkristin ve doksorubisine dirençli P388 lösemilerin) eksprese eden tümörlere karşı da aktiftir.

İrinotekanın antitümör aktivitesinin yanı sıra en belirgin farmakolojik etkisi asetilkolinesteraz inhibisyonudur.

Klinik veri

Monoterapide:

Önceki 5-FU tedavisi başarısızlıkla sonuçlanmış metastatik kolorektal kanserli 980'den fazla hastada, üç haftada bir dozaj takviminde Faz II/III klinik çalışmaları gerçekleştirildi. Çalışmanın başlangıcında 5-FU ile belgelenmiş progresyon gösteren 765 hastada irinotekanın etkinliği değerlendirildi.

	Faz III					
	Destek tedaviye karşılık İrinotekan			5FU'ya karşılık İrinotekan		
	İrinotekan	Destek tedavi		İrinotekan	5FU	
	N=183	n=90	P değeri	N=127	n=129	P değeri
6.aydaki progresyonsuz sağkalım (%)	NA	NA		33,5 *	26,7	p=0,03
12.aydaki sağkalım (%)	36,2 *	13,8	p=0,0001	44,8 *	32,4	p=0,0351
Medyan sağkalım (ay)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: Uygulanamaz.

*: İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı

Her 3 haftada bir dozaj takvimi ile 455 hasta üzerinde yürütülen Faz II çalışmalarında, 6.aydaki progresyonsuz sağkalım %30 iken medyan sağkalım 9 aydı. Progresyona kadar geçen süre medyan olarak 18 haftaydı.

İlaveten, ardışık 4 hafta boyunca haftada bir 90 dakikalık intravenöz infüzyon olarak 125 mg/m²'lik doz ile tedavi edilen, ardından da 2 haftalık dinlenme arası verilen 304 hastada karşılaştırmalı olmayan faz II çalışmaları gerçekleştirildi. Bu çalışmalarda progresyona kadar geçen süre (medyan) 17 hafta, medyan sağkalım ise 10 aydı. 3 haftada bir dozaj planı, haftalık dozaj planı ile kıyaslandığında, 125 mg/m²'lik başlangıç dozunda 193 hastada benzer bir güvenlik profili gözlemlendi. İlk sıvı dışkının başlamasına kadar geçen medyan süre 11 gündü.

Kombinasyon tedavisi

5-FU ve Folinik asit ile kombinasyon:

Daha önce tedavi almamış metastatik kolorektal kanserli 385 hastanın her 2 haftada bir ya da haftalık olarak tedavi aldıkları bir Faz III çalışması yürütüldü. İki haftada bir dozaj rejiminin 1.günü 180 mg/m² irinotekan uygulamasını folinik asit (2 saat boyunca 200 mg/m² intravenöz infüzyon) ve 5-fluorourasil (400 mg/m² intravenöz bolusu takiben, 22 saat boyunca 600 mg/m² intravenöz infüzyon) infüzyonu takip etmiştir. 2.gün folinik asit ve 5-fluorourasil aynı doz ve zaman planında uygulanmıştır. Haftalık programda 6 hafta süresince 80 mg/m² irinotekan uygulamasını önce folinik asit (2 saat boyunca 500 mg/m² intravenöz infüzyon) daha sonra 5- FU (24 saat boyunca 2.300 mg/m² intravenöz infüzyon) infüzyonu takip etmiştir.

Yukarıda anlatılan iki tedavi rejimini içeren kombinasyon tedavisi çalışmasında irinotekanın etkinliği tedavi edilmiş 198 hastada değerlendirilmiştir:

	Kombinasyon tedavileri (n=198)		Haftalık program (n=50)		2 haftada bir program (n=148)	
	İrinotekan +5FU/FA	5FU/FA	İrinotekan +5FU/FA	5FU/FA	İrinotekan +5FU/FA	5FU/FA
Yanıt oranı (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p değeri	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Progresyona kadar geçen medyan süre (ay)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p değeri	p<0,001		AD		p=0,001	
Medyan	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5

yanıt süresi (ay)						
p değeri	AD		p=0,043		AD	
Medyan yanıt süresi ve stabilizasyon (ay)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p değeri	p<0,001		AD		p=0,003	
Tedavi başarısızlığına kadar geçen medyan süre (ay)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p değeri	p=0,0014		AD		p<0,001	
Medyan sağkalım (ay)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p değeri	p=0,028		AD		p=0,041	

5 FU: 5- fluorourasil

FA: folinik asit

AD: anlamlı değil

*: her bir protokol popülasyonu için

Şiddetli diyare insidansı, haftalık program ile 5FU/FA irinotekan kombinasyonu uygulanmış hastalarda %44,4, yalnızca 5FU/FA uygulanmış hastalarda %25,6 idi. Şiddetli nötropeni (nötrofil sayısı <500 hücre/mm³) insidansı 5FU/FA ile kombine olarak irinotekan uygulanmış hastalarda %5,8, yalnızca 5FU/FA uygulanmış hastalarda %2,4 idi.

Ek olarak hastanın genel sağlık durumunun bozulmasına kadar geçen medyan süre, irinotekan kombinasyonu uygulanan grupta, yalnızca 5FU/FA uygulanan gruptakinden anlamlı düzeyde daha uzundu.

Bu faz III çalışmada EORTC QLQ-C30 anket formu kullanılarak yaşam kalitesi değerlendirildi.

Genel durumda kesin olarak bozulmaya kadar geçen zaman irinotekan gruplarında daima daha geç oldu. Genel Sağlık Durumu/Yaşam kalitesi değerlendirmesi irinotekan

kombinasyonlu grupta anlamlı düzeyde olmasa da kısmen daha iyiydi. Bu durum irinotekan kombinasyonunun yaşam kalitesini etkilemeden etkinliğine ulaşabildiğini göstermektedir.

Setuksimab ile kombinasyon:

EMR 62 202-013: Önceden metastatik kanser için tedavi görmemiş metastatik kolorektal kanserli hastalarda yürütülen bu randomize çalışmada irinotekan ile birlikte infüzyon olarak 5-florourasil/folinik asit (5-FU/FA) tedavisiyle (599 hasta) aynı tedaviye setuksimab katılmasını karşılaştırmıştır. KRAS durumu değerlendirilebilen hasta popülasyonunda KRAS doğal tip tümürlü hastaların oranı % 64 olmuştur.

Bu çalışmadan elde edilen etkililik verileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

	Genel popülasyon		KRAS doğal tip popülasyon	
	Setuksimab + FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Setuksimab + FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=172)
ORR				
% (% 95 GA)	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
p-değeri	0,0038		0,0025	
PFS				
Risk oranı (% 95 GA)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
p-değeri	0,0479		0,0167	

GA: Güven aralığı

FOLFIRI: İrinotekan ile beraber infüzyon olarak 5-FU/FA

ORR: Objektif yanıt oranı (tam veya kısmi yanıt veren hastalar)

PFS: "Hastalıkta ilerleme olmadan sağkalım süresi"

İrinotekan içeren sitotoksik tedavinin başarısızlığı sonrasında setuksimab ile birlikte kullanım:

İrinotekan ile setuksimab kombinasyonunun etkinliği iki klinik çalışmada incelenmiştir. İrinotekan içeren sitotoksik tedavisi başarısızlıkla sonuçlanmış ve Karnofsky performans durumu en az 60 olan –ki çoğunda Karnofsky performans durumu ≥ 80 idi– EGFR-ekspres eden metastatik kolorektal kanserli toplam 356 hasta kombinasyon tedavisi almıştır.

EMR 62 202-007: Bu randomize çalışma setuksimab ve irinotekan kombinasyonu (218 hasta) ile setuksimab monoterapisini (111 hasta) karşılaştırmıştır.

IMCL CP02-9923: Bu tek-kollu açık-etiketli çalışma 138 hastada kombinasyon tedavisini incelemiştir.

Bu çalışmalardan elde edilen etkinlik verileri aşağıdaki tabloda özetlenmektedir:

Çalışma	N	ORR		DCR		PFS (ay)		OS (ay)	
		n (%)	% 95 GA	n (%)	% 95 GA	Medyan	% 95 GA	Medyan	% 95 GA
Setuksimab + irinotekan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCLCP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
Setuksimab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

GA = Güven aralığı, DCR = hastalık kontrol oranı (en azından 6 hafta boyunca tam, kısmi yanıt veren veya stabil kalan hastalar), ORR = objektif yanıt oranı (tam veya kısmi yanıt veren hastalar), OS = toplam sağkalım zamanı, PFS = progresyonsuz sağkalım

Setuksimabın irinotekan ile kombinasyonunun etkinliği, setuksimab monoterapisinden, objektif yanıt oranı (ORR), hastalık kontrolü oranı (DCR) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) yönünden daha fazlaydı. Randomize edilmiş çalışmada, genel sağkalım üzerinde bir etki görülmemiştir (risk oranı 0,91; p = 0,48).

Bevasizumab ile kombinasyon:

Randomize, çift-kör, aktif kontrollü bir faz III klinik çalışma, metastatik kolon veya rektum kanserinde 1.basamak irinotekan/5FU/FA ile bevasizumab kombinasyonunu değerlendirdi (AVF2107g Çalışması). İrinotekan/5FU/FA kombinasyonuna bevasizumabın eklenmesi toplam sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir artışla sonuçlandı. Toplam sağkalım ile ölçülen klinik fayda daha önceden belirlenen yaş, cinsiyet, performans skoru, primer tümörün lokalizasyonu, tutulan organların sayısı ve metastatik hastalığın süresine göre tanımlanmış

tüm hasta alt gruplarında gözlemlendi. (Bkz. Ayrıca bevasizumabın ürün bilgileri). AVF2107g Çalışmasının etkinlik sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmektedir.

	AVF2107g	
	1. kol irinotekan /5FU/FA + Plasebo	2. kol irinotekan /5FU/FA + Bevasizumab ^a
Hasta sayısı	411	402
Toplam sağkalım		
Medyan zaman (ay)	15,6	20,3
% 95 Güven aralığı	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Risk oranı ^b		0,660
p-değeri		0,00004
Progresyonsuz sağkalım		
Medyan zaman (ay)	6,2	10,6
Risk oranı		0,54
p-değeri		<0,0001
Toplam yanıt oranı		
(%) Oran	34,8	44,8
% 95 Güven aralığı	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-değeri		0,0036
Yanıtın devam süresi		
Medyan zaman (ay)	7,1	10,4
25–75 yüzde (ay)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 2 haftada bir 5 mg/kg

^b Kontrol koluna göre, nisbi

Kapesitabin ile kombinasyon:

Randomize, kontrollü bir faz III çalışmasından (CAIRO) elde edilen veriler, metastatik kolorektal kanser hastalarının birinci basamak tedavisinde irinotekan tedavisiyle kombine olarak 3 haftada bir 2 hafta boyunca 1.000 mg/m² başlangıç dozu ile kapesitabin tedavisi verilmesini desteklemektedir. 820 hasta ardışık tedavi (n=410) veya kombinasyon tedavisi (n=410) olacak şekilde randomize edilmiştir. Ardışık tedavi, birinci basamakta kapesitabin (14 gün boyunca günde iki kere 1.250 mg/m²), ikinci basamakta irinotekan (1. günde 350 mg/m²), üçüncü basamakta kapesitabin (14 gün boyunca günde iki kere 1.000 mg/m²) ve oksaliplatin (1. günde 130 mg/m²) kombinasyon tedavisini içermektedir. Kombinasyon

tedavisi, birinci basamakta kapesitabin (14 gün boyunca günde iki kere 1.000 mg/m²) ve irinotekan (1. günde 250 mg/m²) kombinasyonu (XELIRI) ile ikinci basamakta kapesitabin (14 gün boyunca günde iki kere 1.000 mg/m²) ve oksaliplatin (1. günde 130 mg/m²) kombinasyonunu içermektedir. Tüm tedavi kürleri 3 haftalık aralıklarla uygulanmıştır. Birinci basamak tedavide, tedavi hedeflenen popülasyondaki (Intent-to-treat[ITT]) medyan progresyonsuz sağkalım süresi tek başına kapesitabin kullanımında 5,8 ay (% 95 GA; 5,1 - 6,2 ay), XELIRI ile 7,8 ay (% 95 GA; 7 – 8,3 ay) olmuştur (p=0,0002).

Çok merkezli, randomize, kontrollü bir faz II çalışmasının (AIO KRK 0604) ara analizinden elde edilen veriler, metastatik kolorektal kanser hastalarının birinci basamak tedavisinde irinotekan ve bevasizumab tedavisiyle kombine olarak 3 haftada bir 2 hafta boyunca 800 mg/m² başlangıç dozu ile kapesitabin tedavisi verilmesini desteklemektedir. 115 hasta kapesitabin ve irinotekan kombinasyon tedavisi (XELIRI) ile bevasizumab tedavisi alacak şekilde randomize edilmiştir: kapesitabin (iki hafta boyunca günde iki kere 800 mg/m² doz uygulamasını takiben 7 gün istirahat), irinotekan (3 haftada bir 1. günde 200 mg/m² 30 dakikalık infüzyon olarak) ve bevasizumab (3 haftada bir 1. günde 7,5 mg/kg 30-90 dakikalık infüzyon olarak). Toplamda 118 hasta kapesitabin ve oksaliplatin kombinasyon tedavisi ile birlikte bevasizumab tedavisi alacak şekilde randomize edilmiştir: kapesitabin (2 hafta boyunca günde 2 kere 1.000 mg/m² doz uygulamasını takiben 7 gün istirahat), oksaliplatin (3 haftada bir 1. günde 130 mg/m² 2 saatlik infüzyon olarak) ve bevasizumab (3 haftada bir 1. günde 7,5 mg/kg 30-90 dakikalık infüzyon olarak). Tedavi hedeflenen popülasyonda (Intent-to-treat[ITT]) 6.aydaki medyan progresyonsuz sağkalım %80'e (XELIRI ile birlikte bevasizumab) karşılık %74 (XELOX ile birlikte bevasizumab) olmuştur. Toplam yanıt oranı (tam cevap ve kısmi cevap) %45'e (XELOX ile birlikte bevasizumab) karşılık %47 (XELIRI ile birlikte bevasizumab) olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsanlarda intravenöz infüzyonun ardından, irinotekan plazma konsantrasyonları, ortalama terminal eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 6 saat olmak üzere çoklu üstel (multiexponansiyel) şekilde düşer. Aktif metabolit SN-38'in ortalama terminal eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 10

saattir. Lakton ve hidroksi asit formları dengede olduğundan, irinotekan ve SN-38'in lakton (aktif) formlarının yarı ömürleri, toplam irinotekan ve SN-38'e benzerdir.

Aktif metabolit SN-38'in maksimum konsantrasyonları, genellikle irinotekanın 90 dakikalık infüzyonunun bitimini takip eden 1 saat içerisinde görülür.

Dağılım:

İrinotekan, plazma proteinine orta düzeyde bağlanır (%30 ila %68'i bağlıdır). SN-38, insan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (yaklaşık %95 bağlıdır). İrinotekan ve SN-38'in ağırlıklı olarak bağlandığı plazma proteini albümindir.

Biyotransformasyon:

İrinotekanın aktif metabolit SN-38'e metabolik dönüştürülmesine karboksilesteraz enzimleri aracılık eder ve esas olarak karaciğerde gerçekleşir. SN-38 daha sonra ağırlıklı olarak UDP-glukuronozil transferaz 1A1 (UGT1A1) enzimi aracılığı ile bir glukuronid metaboliti oluşturmak üzere konjugasyona uğrar. UGT1A1*28 polimorfizmi gibi daha düşük enzim aktivitesine neden olan genetik polimorfizme sahip hastalarda UGT1A1 aktivitesi daha düşüktür (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). SN-38 glukuronid, *in vitro* iki hücre dizisinin kullanıldığı sitotoksitesite tayinlerinde SN-38'in 1/50 ila 1/100 aktivitesine sahiptir.

Eliminasyon:

Üç haftada bir 100 ila 750 mg/m² dozda 30 dakikalık intravenöz infüzyon uygulanan 60 hastada yapılan bir faz I çalışmada, irinotekan bifazik ya da trifazik eliminasyon profili göstermiştir. Ortalama plazma klirensi 15 L/saat/m² ve kararlı durumda dağılım hacmi (V_{ss}) 157 L/m² olarak bulunmuştur. Trifazik modelde birinci fazın plazma yarılanma ömrü 12 dakika, ikinci fazın yarılanma ömrü 2,5 saat ve son fazın yarılanma ömrü 14,2 saat olmuştur. SN-38, ortalama son eliminasyon yarılanma ömrü 13,8 saat olmak üzere, bifazik eliminasyon profili göstermiştir. Önerilen 350 mg/m²'lik dozda yapılan infüzyonun sonunda, irinotekanın ve SN-38'in ortalama tepe plazma konsantrasyonları sırasıyla 7,7 µg/mL ve 56 ng/mL; ortalama eğri altında kalan alan (EAA) değerleri de sırasıyla 34 µg.saate/mL ve 451 ng.saate/mL olarak tespit edilmiştir. Genellikle SN-38 için farmakokinetik parametreler, bireyler arasında büyük farklılıklar göstermiştir.

İrinotekanın idrardan atılımı %11 ila %20; SN-38'in <%1 ve SN-38 glukuronidin de %3'tür. İki hastada irinotekan uygulamasından sonraki 48 saat boyunca irinotekan ve metabolitlerinin safra ve idrardan toplam atılımı yaklaşık olarak %25 (100 mg/m²) ila %50 (300 mg/m²) arasında değişmektedir.

¹⁴C-işaretli ilaç ile yapılan kütle dengesi ve metabolizma çalışmaları; irinotekanın intravenöz uygulanan dozunun, %33'ünün safra aracılığıyla dışkı ve %22'sinin idrar yoluyla olmak üzere, % 50'den fazlasının değişmemiş ilaç olarak atıldığını göstermiştir.

İrinotekan klirensi, üst normal limitin 1,5 ila 3 katı bilirubinemisi olan hastalarda yaklaşık %40 azalır. Bu hastalarda 200 mg/m²'lik bir irinotekan dozu, karaciğer parametreleri normal olan kanserli hastalarda 350 mg/m² uygulandığında gözlenene benzer bir plazma ilaç maruziyetine neden olur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

50 ila 350 mg/m² doz aralığında, irinotekanın EAA'sı dozla birlikte doğrusal olarak artar; SN-38'in EAA'sı ise doz orantısallığından daha az artış gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik

Haftalık plan kullanılarak uygulanan irinotekanın farmakokinetiği, irinotekan toksisitesinde yaşın etkisini araştırmak için prospektif olarak tasarlanmış, 183 hastadan oluşan bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, <65 yaşındaki hastalarla ≥65 yaşındaki hastalar karşılaştırıldığında irinotekan, SN-38 ve SN-38 glukuronidin farmakokinetiği arasında bir fark olmadığını göstermiştir. Tasarım amacı prospektif olarak yaşın etkisini araştırmak olmayan ve 162 hastayı kapsayan bir çalışmada, ≥65 yaşındaki hastalara kıyasla, <65 yaşındaki hastalarda doza göre normalize edilmiş irinotekan farmakokinetik parametrelerinde küçük (%18'den az) fakat istatistiksel açıdan önemli farklar gözlenmiştir. SN-38 için doza göre normalize edilmiş EAA₀₋₂₄, ≥65 yaşındaki hastalarda <65 yaşındaki hastalardan %11 daha yüksektir, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Pediyatrik

İrinotekan ve ana metabolitlerinin pediyatrik popülasyondaki farmakokinetiği, ABD ve Avrupa'da yapılan klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Genel olarak, irinotekan farmakokinetiği ile ilgili sonuçlar ve varılan genel kararlar, ABD ve Avrupa'da yapılan çalışmalar arasında karşılaştırılabilir niteliktedir.

Bu çalışmalar arasında bulgulardaki tüm farklar muhtemelen araştırılan doz farkları (ABD ve Avrupa çalışmalarında, sırasıyla, 20 ila 200 mg/m² ve 200 ila 720 mg/m²) ile irinotekan ve SN-38'in farmakokinetik parametreleri için belirlenen değerlerdeki belirgin hastalar arası değişkenliğe atfedilebilir.

ABD çalışmaları

İrinotekan ve SN-38'in farmakokinetik parametreleri 50 mg/m² (60 dk. infüzyon, n=48) ve 125 mg/m² (90 dk. infüzyon, n=6) doz düzeylerinde 2 ayrı pediyatrik solid tümör çalışmasında belirlenmiştir. İrinotekan klirensi (ortalama ± S.D.), 50 mg/m² doz için 17,3 ± 6,7 l/saat/m² ve 125mg/m² doz için 16,2 ± 4,6 l/saat/m² olarak yetişkinlerdeki değerlerden daha yüksektir. Çocuklardaki günlük dozaj rejimlerinde irinotekan ve SN-38'in hafif birikimi gözlenmiştir [3 hafta bir günlük x 5 veya 3 haftada bir (günlük x 5) x 2 hafta boyunca]. Doza göre normalize edilmiş SN-38 EAA değerlerinin yetişkinler ve çocuklar arasında karşılaştırılabilir olduğu bulgusu, pediyatrik popülasyonunda irinotekan klirensinde görülen artışla tutarsız olup muhtemelen belirgin hastalar arası değişkenliği yansıtmıştır (SN-38 EAA'nın %CV değerleri, %84 ila %120 arasındadır). Aslında, veri değişkenliği dikkate alınmayarak karşılaştırma yapıldığında, pediyatrik hastalardaki SN-38 maruziyeti yetişkinlere oranla yaklaşık %30 daha düşüktür.

Avrupa çalışmaları

İrinotekan ve ana metabolitlerinin farmakokinetiği, 200 ila 720 mg/m²'lik doz düzeylerindeki (2 saatlik infüzyon, n=77) bir faz I çalışmasında solid tümörlü pediyatrik hastalarda araştırılmıştır. İrinotekan, SN-38, APC ve NPC'ye sistemik maruziyet dozla orantılıdır. İrinotekan ve metabolitlerinin farmakokinetik parametreleri, 18 ± 8 l/saat/m²'lik irinotekan plazma klirensi ve 104 ± 84 l/m²'lik kararlı durum dağılım hacmi değerleriyle (ortalama ± S.D.) belirgin hastalar arası değişkenlik göstermiştir. İrinotekan klirensi, ergenlerde çocuklara göre %26 daha düşüktür. Doza göre normalize edilmiş SN-38 ve SN-38G maruziyetleri,

ergenlerde çocuklara göre sırasıyla %52 ve %105 daha yüksektir. Pediyatrik popülasyonda yetişkinlere nazaran irinotekan klirensi daha yüksek; SN-38, SN-38G ve APC maruziyetinin doza göre normalize edilmiş değerleri ise daha düşüktür.

Faz II çalışmasının bir parçası olarak 3 haftada bir 1 saatlik infüzyonda 600 mg/m² irinotekan alan, medülloblastom veya nöroblastom da dahil, nükseden veya tedaviye dirençli rabdomiyosarkom primitif nöroektodermal tümör (PNET) hastası 83 çocuk ve ergende irinotekanın bir toplum farmakokinetiği analizi gerçekleştirilmiştir. İrinotekan klirensi ve EAA ortalama değerleri, bireyler arası ve aynı bireylerin farklı ölçümleri arasında büyük değişkenlik göstermiş olup, bu durum Avrupa faz I pediyatrik çalışmasında belirlenene benzerdir.

Cinsiyet

İrinotekanın farmakokinetiği cinsiyetten etkileniyor gibi görülmemektedir.

İrk

İrinotekanın farmakokinetiği üzerinde ırkın etkisi değerlendirilmemiştir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda irinotekan klirensi azalırken, aktif metabolit SN-38'e maruziyet göreceli olarak artmıştır. Bu etkilerin büyüklüğü, serum toplam bilirubin ve transaminaz konsantrasyonlarındaki artışla ölçülen karaciğer yetmezliğinin derecesi ile orantılıdır.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliğinin irinotekanın farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite/Mutajenite

CHO-hücrelerinde yapılan *in vitro* kromozomal aberasyon testi ve farelerde yapılan *in vivo* küçük çekirdek (mikronukleus) testlerinde irinotekan ve SN-38'in mutajenik oldukları gösterilmiştir.

Ames testinde mutajenik bir potansiyeli bulunmadığı gösterilmiştir.

13 hafta boyunca haftada bir kez en fazla 150 mg/m² maksimum dozda (insan için önerilen dozun yarısından az) tedavi edilen sıçanlarda, tedavi sonlandıktan 91 hafta sonra tedavi ile ilişkili hiçbir tümör bildirilmemiştir.

İrinotekan ile tekli ve tekrarlayan doz toksisite çalışmaları, farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde yürütülmüştür. Ana toksik etkiler hematopoetik ve lenfatik sistemlerde görülmüştür. Köpeklerde, bağırsak mukozasında atrofi ve fokal nekroza bağlı gecikmeli ishal bildirilmiştir. Ayrıca köpekte de alopesi gözlemlenmiştir.

Bu etkilerin şiddeti doza bağlı ve geri döndürülebilir niteliktedir.

Üreme

İrinotekan sıçanlarda ve tavşanlarda insan terapötik dozunun altındaki dozlarda teratojeniktir. Sıçanlarda, tedavi edilen hayvanlarda dışsal anormalliklerle doğan yavrular doğurganlıkta azalma göstermiştir. Bu, morfolojik olarak normal olan yavrularda görülmemiştir. Gebe sıçanlarda plasental ağırlığın azaldığı ve yavrularda fetal canlılığın azaldığı ve davranışsal anormalliklerin arttığı gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sorbitol (E420),

Laktik asit,

Sodyum hidroksit (pH 3,5'e ayarlamak için),

Hidroklorik asit (pH 3,5'e ayarlamak için gerektiğinde kullanılır),

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmemektedir. Diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında, ışıktan koruyarak muhafaza ediniz.

Flakon açıldıktan hemen sonra seyreltilmeli ve kullanılmalıdır.

Eğer rekonstitüsyon ve seyreltme sıkı aseptik koşullar (örn. Laminar Air Flow bench) altında yapılırsa İROTEN çözeltisi ilk kırmadan (açılmadan) sonra 2-8°C'de saklanırsa 48 saat, veya 30°C'de saklanırsa 24 saatte kullanılmalıdır.

Mikrobiyolojik tehlikeleri azaltmak için, infüzyon çözeltilerinin kullanım öncesinde derhal hazırlanması ve hazırlanma sonrasında mümkün olduğunca erken uygulanması önerilir. Eğer derhal kullanılmazsa, kullanım öncesi kullanılmakta olan saklama zamanları ve koşulları kullanıcının sorumluluğudur ve rekonstitüsyon/seyreltme, kontrol edilmiş ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmazsa, normal olarak 2-8°C'de 48 saatten daha uzun olmamalıdır.

Gözle görülen partiküllerin düşük ve sporadik insidansı nedeniyle %0,9 Sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi kullanılarak yapılan karışımların buzdolabında saklanması önerilmemektedir.

İrinotekan ve irinotekan karışımlarının dondurulması ilacın çökmesine neden olabileğinden bu durumdan kaçınılmalıdır.

6.5. Ambalajının niteliği ve içeriği

Bromobütirik lastik tıpa ve polipropilen diskli metalik (alüminyum) kapaklı kahverengi cam flakon (tip I).

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

Herhangi bir kullanılmamış ürün ya da atık materyal, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

Diğer potansiyel olarak toksik antineoplastik ilaçlarda olduğu gibi İROTEN dikkatle hazırlanmalıdır. Hazırlanırken gözlük, maske ve eldiven gerekmektedir.

Eğer hazırlama sırasında deri ile temas ederse derhal sabun ve su ile yıkanmalıdır. Eğer mukoz membranlarla temas ederse derhal su ile yıkanmalıdır.

Parenteral müstahzarlar, çözelti ve kabı olanak tanıyorsa, uygulamadan önce partikül maddelere ve renk bozulmalarına karşı gözle iyice incelenmelidir. Flakonu partikül maddelere karşı inceleyin ve müstahzarı, flakondan şırıngaya çekildiğinde tekrar inceleyin.

İntravenöz infüzyonun uygulama için hazırlanması

Diğer enjeksiyonla uygulanan ürünlerde olduğu gibi İROTEN aseptik olarak hazırlanmalıdır (Bkz. Bölüm 6.3 Raf ömrü).

Rekonstitüsyon sonrası flakonlarda herhangi bir çökelti gözlemlenirse, ürün sitotoksik ajanların standart prosedürlerine göre imha edilmelidir.

Aseptik koşullarda flakondan gereken miktarda kalibre edilmiş enjektör ile çekilen İROTEN çözeltisi 250 mL'lik infüzyon torbasına veya % 0,9 (a/h) sodyum klorür çözeltisi veya % 5 (a/h) glukoz çözeltisi içeren şişeye enjekte edilir. infüzyon manuel olarak çevrilir ve karıştırılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş
Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak
42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134
Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2022/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.02.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ