

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BESERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İROTEN 500 mg / 25 ml i.v. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Konsantre çözeltide 20 mg/ml irinotekan hidroklorür trihidrat olmak üzere (17.33 mg/ml irinotekana eşdeğer), 1 flakon, 500 mg irinotekan hidroklorür trihidrat içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Sorbitol 1125.00 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

İROTEN, ileri evre kolorektal kanserli hastaların tedavisinde;

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

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

- Küçük hücreli akciğer kanserinde 1. basamak tedavi sonrası yineleme gösteren veya
- Tedaviye dirençli hastalarda 2.basamak tedavide tek ajan olarak veya kombine rejimlerde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi

Kolorektal kanser

Monoterapi:

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

Kombinasyon tedavisi:

İROTEN'in 5-florourasil (5-FU) ve folinik asit (FA) ile kombinasyon tedavisinde uygulanan tedavi rejimleri:

* İROTEN ile birlikte 5FU/FA, haftalık uygulama:

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

* İROTEN ile birlikte 5FU/FA, 2 haftada bir uygulama:

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

* Değişmeli uygulama:

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

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

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

Monoterapi:

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

Kombinasyon tedavisi:

İROTEN ile birlikte sisplatin uygulaması önerilir. İROTEN kemoterapinin 1., 8. ve 15. günlerinde 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 60 mg/m² dozunda uygulanır. 1. gün İROTEN uygulamasının ardından 60 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 60 mg/m² dozunda sisplatin uygulanır. Kemoterapi 4 haftada bir tekrarlanır.

Doz ayarlamaları:

İROTEN, tüm advers etkilerin NCI-CTC kriterlerine göre derece 0 veya 1'e kadar gerilemesinden ve tedaviye bağlı diyarenin tamamen ortadan kalkmasından sonra uygulanmalıdır.

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 düzeltilmesine izin vermek amacıyla 1-2 hafta ertelenmelidir.

Aşağıdaki advers etkiler görüldüğünde İROTEN ve/veya varsa 5-FU dozu %15-20 azaltılmalıdır:

- hematolojik toksisite (nötropeni derece 4, febril nötropeni (nötropeni derece 3-4 ve ateş derece 2-4) , trombositopeni ve lökopeni (derece 4)),
- nonhematolojik toksisite (derece3-4).

İROTEN ile tedaviye hastalıkta bir ilerleme ya da kabul edilemeyecek toksisite görülünceye kadar devam edilmelidir.

Uygulama şekli

İROTEN yalnızca intravenöz uygulama içindir. İROTEN solüsyonu periferik veya ana vane infüzyonla uygulanır.

İROTEN infüzyondan önce seyreltilerek kullanılır. Diğer enjektabl ilaçlar gibi İROTEN çözeltisi aseptik şartlarda hazırlanmalıdır.

Flakondaki İROTEN çözeltisinden gerekli miktar aseptik şartlarda şırınga ile alınıp %0.9 sodyum klorür çözeltisi veya %5 dekstroz çözeltisi içeren 250 veya 500 ml'lik infüzyon torbası ya da şişesine enjekte edilir. Ardından infüzyon torbası/şişesi manuel olarak iyice karıştırıldıktan sonra uygulamaya geçilir.

İROTEN sitotoksik kemoterapi uygulaması konusunda uzman ünitelerde ve mutlaka bir onkolog gözetiminde uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

İROTEN'in böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenilirlik ve etkinliği incelenmediğinden bu hasta popülasyonunda dikkatli kullanılmalıdır.

İROTEN'in diyaliz hastalarında kullanımı önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonları bozuk hastalarda (bilirubini üst normal sınırın (ULN) 1 ila 1.5 katı ve transaminazları >5x ULN olan hastalar) ağır nötropeni riski artar. Bu nedenle bu hasta popülasyonunda tam kan sayımı sık yapılmalıdır. Bilirubini ULN'ın 1.5 katından fazla olan hastalara İROTEN tedavisi uygulanmaz.

Pediyatrik popülasyon:

İROTEN'in pediyatrik hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaslılarda spesifik farmakokinetik çalışmaları yapılmamıştır. Ancak bu hastaların biyolojik fonksiyonları yavaşlamış olduğu için bu popülasyonda doz dikkatli seçilmelidir. 65 yaş üzerindeki hastalar artan geç diyare riski nedeniyle yakın takip edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında
- Evvelce ilacın ilk kullanımı süresinde görülmüş alerji vakalarında
- irinotekan hidroklorür veya ilacın bileşiminde bulunan maddelerden birine karşı alerjisi olanlarda
- Gebelik ve laktasyonda

- Bilirubin seviyesi normal üst sınırın 1.5 katından fazla olanlarda
- Ciddi kemik iliği yetmezliği olanlarda
- WHO performans statüsü 2'den büyük olanlarda

İROTEN kullanımını kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İROTEN sitotoksik kemoterapi uygulaması konusunda uzman ünitelerde ve mutlaka bir onkolog gözetiminde uygulanmalıdır.

İROTEN, advers etkilerinin türü ve insidansı gözönünde bulundurularak, aşağıdaki durumlarda ancak muhtemel yararı muhtemel terapötik risklerinden fazla ise verilmelidir.

- performans statüsü = 2 olan hastalar, risk faktörüne sahiptir.
- çok nadir olarak hastaların advers etkilerin kontrolü ile ilgili tavsiyelere uymayı istemedikleri durumlar (geç diyare başladığında derhal ve uzun süreli antidiyareik tedavi ile birlikte büyük miktarda sıvı alımı). Böyle hastalar için sıkı hastane denetimi önerilir.

Diyare

İROTEN, hem erken hem de geç diyareye sebep olabilir. Erken diyare genellikle geçicidir ve çok nadir olarak şiddetlidir. Hastalar İROTEN uygulamasından 24 saatten fazla bir süre geçtikten sonra veya bir sonraki kürden önce herhangi bir zamanda ortaya çıkabilecek geç diyare riski konusunda uyarılmalıdır. Monoterapide ilk sıvı dışkının görülme zamanı İROTEN infüzyonundan ortalama 5 gün sonradır. Hastalar diyarenin başladığını derhal doktorlarına bildirmeli ve uygun tedaviye hemen başlanmalıdır.

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

İlk sıvı dışkı görülür görülmez hasta büyük miktarda elektrolit içeren içecekler içmeye başlamalı ve uygun antidiyare tedavisine hemen başlanmalıdır. Bu tedavi İROTEN'in uygulandığı merkez tarafından reçete edilecektir. Hasta hastaneden çıktıktan sonra diyare başlar başlamaz tedavisine başlayabilmesi için reçete edilmiş ilacı temin etmelidir. Bununla birlikte, hasta İROTEN uygulayan doktorunu ve üniteyi diyarenin meydana gelişi hakkında haberdar etmelidir.

Geç diyare dehidratasyona, elektrolit dengesizliğine veya sepsise yol açabileceğinden yaşamı tehdit edebilir. Geç diyarede önerilen tedavi yüksek doz loperamiddir (ilk uygulamada 4 mg ve daha sonra 2 saatte bir 2 mg). Tedavi son sıvı dışkı görüldükten sonra 12 saat sürdürülmeli ve değiştirilmemelidir. Loperamid uygulaması paralitik ileus riskinden dolayı hiçbir koşulda bu dozlarda ardarda 48 saatten uzun süre sürdürülmemeli, 12 saatten az olmamalıdır.

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

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

- Diyare ile birlikte ateş,
- Ağır diyare (intravenöz hidrasyon gerektiren),
- Geç diyare nedeni ile kusması olan hastalar,
- Yüksek doz loperamid tedavisine 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.

Nötropeni

İROTEN tedavisi sırasında haftalık olarak tam kan sayımı yapılması tavsiye edilir. Hastalar nötropeni riski ve ateşin önemi konusunda uyarılmalıdır. Febril nötropeni (ateş $>38^{\circ}\text{C}$ ve nötrofil sayısı ≤ 1000 hücre/ mm^3) geniş spektrumlu intravenöz antibiyotiklerle derhal tedavi edilmelidir.

Tedavi sırasında nötropenik ateş görülürse veya nötrofil sayısı ≤ 1000 hücre/ mm^3 değerlerine düşerse tedaviye geçici olarak ara verilmelidir. Ciddi hematolojik etkiler görülen hastalarda bir sonraki kürde doz azaltılması önerilir.

Ağır diyare geçirmekte olan hastalarda enfeksiyon ve hematolojik toksisite riski artmıştır. Ağır diyaresi olan hastalarda tam kan sayımı yapılmalıdır.

Kolon uyarıcı faktörün rutin kullanımı gerekli değildir ancak belirgin nötropenisi olan hastalarda düşünülebilir.

Aşırı duyarlılık

İROTEN kullanımında şiddetli anaflaktik ve anaflaktoid reaksiyonlar gibi hipersensitivite reaksiyonları görülmüştür.

Karaciğer yetmezliği

Hiperbilirubinemisi olan hastalarda İROTEN'in klerensi azalır ve bu yüzden hematotoksisite riski artar.

Karaciğer fonksiyon testleri başlangıçta ve her kür öncesinde yapılmalıdır.

Karaciğer fonksiyonları bozuk hastalar (bilirubini üst normal sınırın (ULN) 1 ila 1.5 katı ve transaminazları $>5x$ ULN olan hastalar) febril nötropeni ve ağır nötropeni riski altındadır ve dikkatle gözlenmelidir. Bilirubinün glukronidasyonu bozuk olan, Gilbert sendromu gibi rahatsızlığı olan hastalar İROTEN tedavisi sırasında artmış miyelosupresyon riski altındadır. Bilirubini ULN'ın 1.5 katından fazla olan hastalara İROTEN uygulanmamalıdır.

Bulantı ve kusma

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

Akut kolinerjik sendrom

Akut kolinerjik sendrom görülürse (erken diyare ve terleme, abdominal kramplar, lakrimasyon, miyozis ve salivasyon gibi çeşitli semptomlar) klinik olarak kontrendike değilse, atropin sülfat (0.25 mg subkütan) uygulanmalıdır. Astımlı hastalarda dikkatli olunmalıdır. Akut ve ağır kolinerjik sendrom geçiren hastalarda sonraki İROTEN uygulamalarında profilaktik atropin sülfat kullanımı önerilir.

Barsak iltihabı veya obstrüksiyonu olan hastalar

Ülserasyon, kanama, barsak obstrüksiyonu ve infeksiyon ile birlikte barsak iltihabı vakaları görülmüştür. Barsak obstrüksiyonu hızlı antibiyotik desteği ile çözülene kadar hastalara İROTEN uygulanmamalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar

Genellikle şiddetli kusma ve/veya bulantıya bağlı sıvı kaybı olan hastalarda olmak üzere nadiren de olsa böbrek bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir.

Yaşlılar

Yaşlı hastalarda genel olarak biyolojik fonksiyonlarda, özellikle karaciğer fonksiyonlarında azalma meydana gelmesinin sıklığı nedeniyle bu popülasyonda İROTEN dozu dikkatle ayarlanmalıdır. 65 yaş üstündeki hastalar artan geç diyare riski nedeniyle yakından takip edilmelidir.

Diğer

İçeriğinde bulunan sorbitol nedeniyle, nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Diyare ve/veya kusma nedeniyle dehidrate olmuş veya sepsis olan hastalarda çok nadir vakalarda böbrek yetmezliği, hipotansiyon ve dolaşım bozuklukları gözlenmiştir. Tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonra en az üç ay süre ile kontraseptif önlemler alınmalıdır.

Enjeksiyon bölgesi

İROTEN intravenöz uygulandığından ekstrevasyona karşı dikkatli olunmalı ve infüzyon yeri inflamasyon açısından izlenmelidir. Olası bir durumda enjeksiyon bölgesine steril su uygulanmalı ve buzla kompres yapılmalıdır.

Tromboemboli

İrinotekan içeren rejimlerin uygulandığı hastalarda tromboembolik olaylar görülmüş ve bu olayların spesifik nedeni saptanamamıştır.

Laboratuvar testleri

İrinotekanın her dozundan önce diferansiyel lökosit sayımı, hemoglobin ve trombosit sayımının dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

Ürün sorbitol içerdiğinden dolayı, 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 ürün pH ayarı için NaOH içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İROTEN'in 5-FU/FA ile kombinasyonu sırasında gözlenen farmakokinetik parametreler monoterapisiyle gözlenen değerlere benzerdir.

İROTEN ve nöromusküler bloke edici ajanlar arasında etkileşim söz konusudur. İROTEN antikolinesteraz aktiviteye sahiptir ve antikolinesteraz aktiviteye sahip ilaçlar, suksametonyumun nöromusküler etkisini uzatabilir ve non-depolarizan ilaçların nöromusküler bloğunu antagonize edebilirler.

CYP3A4 enzim-indükleyici antikonvülzanlar olan fenitoin, fenobarbital veya karmazepinin yetişkinlerde ve çocuklarda eş zamanlı kullanımı irinotekan ve onun aktif metaboliti olan SN-38 maruziyetini büyük ölçüde azaltır. Bu antikonvülzanları alan hastalar için, uygun bir başlangıç dozu resmi olarak tanımlanmamıştır. Rifampin ve rifabutın diğer CYP3A4 uyarıcılarıdır. Antikonvülzan tedavi gereken hastalarda non enzim indükleyici ve antikonvülzanlar ile yer değiştirmenin, irinotekan tedavisine başlamadan en az 2 hafta önce yapılmasına dikkat edilmelidir.

Deksametazon, irinotekanın farmakokinetiğini değiştirmez.

Atazanavir sülfat, CYP3A4 ve UGT1A1 enzim inhibisyonu ile irinotekanın (SN- 38) düzey/etki artışına neden olabilir.

Ketakonazol, irinotekan ve aktif metabolitinin düzey/etki (SN-38) artışına neden olur. Ketakonazol uygulaması irinotekan tedavisinden 1 hafta önce kesilmelidir. İrinotekan tedavisi sırasında, ketokonazol kullanımı kontrendikedir.

CYP2B6 enzim inhibitörleri ile irinotekan düzey/etki artışı olurken, CYP2B6 indükleyicileri irinotekanın düzey/etki azalmasına neden olur.

St. John's Wort İROTEN'in terapötik etkisinde azalmaya neden olur. İROTEN tedavisinden en az 2 hafta önce kullanımı bırakılmalıdır. İrinotekan tedavisi sırasında, St. John's Wort kullanımı kontrendikedir.

İROTEN'in miyelosupresyon ve diyare gibi yan etkileri benzer etkilere sahip diğer antineoplastik ilaçlarla şiddetlenebilir.

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

Klinik çalışmalarda İROTEN ile aynı gün uygulanan proklorperazin kullanımında görülen akatizi oranı ilaçların farklı günlerdeki kullanımlarına göre daha yüksektir.

İROTEN tedavisi süresince laksatif kullanımının diyare şiddetini artırması beklenir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İrinotekanın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

İROTEN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

İrinotekanın gebelik döneminde kullanımıyla ilgili yapılmış yeterli ve iyi-kontrollü çalışma mevcut değildir. Eğer gebelik döneminde kullanılacaksa ya da kullanımı sırasında gebe kalınırsa, hasta ilacın fetusta meydana getirebileceği hasar konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Emziren sıçanlarda ¹⁴C-irinotekan sütte tesbit edilmiştir. İrinotekanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebekler üzerinde ciddi advers etki potansiyeli nedeniyle İROTEN tedavisi sırasında emzirmeye ara verilmelidir. İrinotekan emzirme döneminde kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İROTEN'in embriyotoksik, fetotoksik ve terotojen olduğu tavşan ve sıçanlarda gösterilmiştir. Bu nedenle İROTEN gebelikte kullanılmamalıdır. Çocuk doğurma çağındaki kadınlar İROTEN tedavisi sırasında gebe kalmama konusunda uyarılmalı, böyle bir durum meydana geldiğinde doktorlarını derhal haberdar etmelidirler.

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 kullanılmaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); 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).

Kardiyovasküler bozukluklar

Çok yaygın: Vazodilatasyon

Yaygın: Ödem, hipotansiyon, tromboembolik olaylar

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Kolinerjik bozukluklar (rinit, salivasyon artışı, miyozis, lakrimasyon, diyaferez, intestinal hiperperistaltizm), ateş, ağrı, baş dönmesi, insomnia, baş ağrısı, üşüme)

Yaygın: somnolans, konfüzyon

Dermatolojik bozukluklar

Çok yaygın: Alopesi, döküntü

Endokrin bozukluklar

Çok yaygın: Dehidrasyon

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Diyare (geç ve erken), bulantı, abdominal ağrı, kusma, kramp, anoreksi, konstipasyon, mukozit, kilo kaybı, mide gazı, stomatit

Yaygın: Abdominal şişlik, dispepsi

Hematolojik bozukluklar

Çok yaygın: Anemi, lökopeni, trombositopeni, nötropeni

Yaygın: Nötropenik ateş, hemoraji, nötropenik enfeksiyon

Hepatik bozukluklar

Çok yaygın: Bilirubin artışı, alkalen fosfataz artışı

Yaygın: SGOT artışı, sarılık

Nöromusküler ve iskelet sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Halsizlik, sırt ağrısı

Solunum bozuklukları

Çok yaygın: Dispne, öksürük, rinit

Yaygın: Pnömoni

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Kanser hastalarında 750 mg/m² ye kadar tek doz uygulamada görülen istenmeyen etkiler önerilen dozda bildirilenlere benzerdir. Önerilen terapötik dozun yaklaşık iki katında dozlarda ölümcül olabilecek doz aşımı bildirilmiştir. Burada en anlamlı istenmeyen etkiler, şiddetli nötropeni ve şiddetli diyare olmuştur.

Doz aşımı durumunda hasta özel bir üniteye tutulmalıdır. İROTEN'in bilinen bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar

ATC kodu: L01XX19

İrinotekan *Camptotheca acuminata*'dan izole edilen sitotoksik bir bitkisel alkaloid olan kamptotesinin yarı sentetik türevidir. Transkripsiyon ve mitoz sırasında DNA'nın topografik yapısını sürdürme ile ilişkili hücrel bir enzim olan tip I topoizomeraz enzimini inhibe eder. İrinotekan in vivo olarak hızla aktif 7-etil-10- hidroksi kamptotesin (SN-38) metabolitine dönüştürülür. Bu metabolit irinotekana göre daha güçlü bir DNA topoizomeraz I inhibitörü olup çeşitli mürin ve insan tümör hücre serileri üzerinde daha sitotoksiktir. DNA topoizomeraz I'in irinotekan veya SN-38 ile inhibisyonu ile tek zincirli DNA lezyonları meydana gelip DNA replikasyon sarmalı bloke olur. Bu da sitotoksiteye neden olur. Bu sitotokaktivite zamana bağımlı ve S fazına spesifiktir.

İn vitro sitotoksikite çalışmalarında SN-38'in gücünün irinotekana bağılı olarak 2 ila 2000 kat arasında değiştiği görülmüştür. Ayrıca irinotekan, in vivo olarak mürin tümör modelleri (P03 pankreatik duktal adenokarsinom, MA16/C meme adenokarsinomu, C38 ve C51 kolon adenokarsinomu) ve insan ksenograftları (Co-4 kolon adenokarsinomu, Mx-1 meme adenokarsinomu, ST-15 ve SC-16 gastrik adenokarsinomu) üzerinde geniş antitümör aktivite gösterir. İrinotekan P-glikoprotein MDR (vinkristin ve doksorubisine dirençli P338 lösemi) gösteren tümörler üzerinde de etkilidir.

İROTEN'in antitümör aktivitesinin yanında irinotekanın en önemli farmakolojik etkisi kolinesteraz enzim inhibisyonudur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İrinotekan, DNA topoizomeraz I'in spesifik inhibitörü olarak etki eden antineoplastik bir ajandır. İrinotekan etkin maddesini içeren İROTEN sarımsı beyaz renkli enjeksiyonluk steril solüsyondur.

30 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 100-750 mg/m² dozun verildiği 60 hasta üzerinde yapılan Faz I çalışmasından elde edilen irinotekan ve aktif metaboliti (SN-38)'e ait farmakokinetik veriler aşağıdaki gibidir:

Emilim:

Plazmada irinotekan ve SN-38'in ortalama en yüksek konsantrasyonları, önerilen doz olan 350 mg/m² infüzyon bitiminde sırasıyla 7.7 µg/ml ve 56 ng/ml'dir. Buna uyan EAA değerleri 34 µg.h/ml ve 451 µg.h/ml'dir.

Dağılım:

Kararlı durumda dağılım hacmi büyüktür ve dozun fonksiyonu olarak ortalama 157 l/m² değerinde sabittir. İn vitro, irinotekan ve SN-38'in plazma proteinlerine bağlanma oranı sırasıyla %65 ve %95'tir.

Biyotransformasyon:

İrinotekan başlıca karaciğer olmak üzere çoğu dokuda karboksiesteraz tarafından daha güçlü aktif metaboliti olan SN-38'e dönüştürülür.

Eliminasyon:

Plazmadan uzaklaşması bifazik veya trifaziktir. Ortalama yarı-ömür trifazik modelin ilk fazında 12 dakika, ikinci fazda 2.5 saat, terminal fazda ise 14.2 saattir. Total vücut klerensi ortalama 15 l/h/m² olup, aynı hasta için kürler arasında farklılık göstermemiştir. Özellikle SN-38 için farmakokinetik parametrelerde bireyler arasında değişkenlik görülmüştür. İrinotekan ve SN-38'in ortalama 24 saatlik idrarda atılımı uygulanan dozun sırasıyla %19.9 ve %0.25'idir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

İrinotekanın kinetik profili dozdan bağımsızdır. Klinik çalışmalara katılan hastalara uygulanan farklı irinotekan uygulama semaları benzer farmakokinetik profilini ortaya koymuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

İrinotekan ve SN-38 metaboliti CHO-hücrelerinde in vitro atipik kromozomal testinde ve sıçanlarda in vivo mikronukleus testinde mutajenite göstermiştir. Ancak Ames testinde mutajenik potansiyel göstermemiştir.

Toksik etkiler en fazla hematopoyetik ve lenfatik sistemlerde gözlenmiştir. Bu etkiler doza bağımlı ve geçicidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sorbitol
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

Bilinen bir geçimsizliği yoktur. Diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakonlarda önerilen raf ömrü 36 ay'dır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin 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. Ambalajın 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 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 ASEPTİK olarak hazırlanmalıdır. Rekonstitüsyon sonrası flakonlarda herhangi bir çökelti gözlemlenirse, ürün sitotoksik ajanların standart prosedürlerine göre imha edilmelidir.

Flakondaki İROTEN çözeltisinden gerekli miktar aseptik şartlarda şırınga ile alınıp %0.9 sodyum klorür çözeltisi veya %5 dekstroz çözeltisi içeren 250 ila 500 ml’lik infüzyon torbası ya da şişesine enjekte edilir. Ardından infüzyon torbası/şişesi manuel olarak iyice karıştırıldıktan sonra uygulamaya geçilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Actavis İlaçları A.Ş.

Gültepe Mah. Polat İş Merkezi 34394 Levent/Şişli-İstanbul

Tel: 0 212 316 67 00

Fax: 0212 264 42 68

8. RUHSAT NUMARASI

135/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:26/12/2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ