

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İRİNOCAM 300 mg/15 ml I.V. Perfüzyon İçin Enjektabl Steril Çözelti İçeren Flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

İrinotekan hidroklorür trihidrat 300.0 mg

#### Yardımcı madde:

D-sorbitol 675.0 mg

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1

### 3. FARMASÖTİK FORM

Perfüzyon İçin Enjektabl Steril Solüsyon İçeren Flakon  
Sarımsı beyaz renkli solüsyon

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

İRİNOCAM ileri evre kolorektal kanserli hastaların tedavisinde endikedir:

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

İRİNOCAM küçük hücreli akciğer kanserinde birinci basamak tedavi sonucu 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

Kolorektal kanser

Monoterapi :

Önerilen İRİNOCAM dozu üç haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde  $350 \text{ mg/m}^2$ 'dir.

Kombinasyon tedavisi:

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

\* İRİNOCAM ile birlikte 5FU/FA, haftalık uygulama:

Önerilen İRİNOCAM dozu, haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde  $80 \text{ mg/m}^2$ 'dir, ardından folinik asit ve 5-FU infüzyonu yapılır. Tedavi 6 hafta sürdürülüp bir hafta ara verilir.

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

Önerilen İRİNOCAM dozu, iki haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde  $180 \text{ mg/m}^2$ 'dir, ardından folinik asit ve 5-FU infüzyonu yapılır.

\* Değişmeli uygulama:

1.gün: Önerilen İRİNOCAM dozu, iki haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde  $350 \text{ mg/m}^2$ 'dir.

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

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

Monoterapi:

Önerilen İRİNOCAM dozu üç haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde  $300 \text{ mg/m}^2$ 'dir.

Kombinasyon tedavisi:

İRİNOCAM ile birlikte sisplatin uygulaması önerilir. İRİNOCAM kemoterapinin 1., 8. ve 15. günlerinde 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde  $60 \text{ mg/m}^2$  dozunda uygulanır. 1. gün İRİNOCAM uygulamasının ardından 60 dakikalık intravenöz infüzyon halinde  $60 \text{ mg/m}^2$  dozunda sisplatin uygulanır. Kemoterapi 4 haftada bir tekrarlanır.

Doz ayarlamaları:

İRİNOCAM, 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 İRİNOCAM 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 İRİNOCAM 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).

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

### **Uygulama şekli**

İRİNOCAM yalnızca intravenöz uygulama içindir. İRİNOCAM solüsyonu periferik veya ana vene infüzyonla uygulanır.

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

Flakondaki İRİNOCAM 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. Çözeltinin final

konsantrasyon aralığı 0.12 ila 2.8 mg/ml arasındadır. Ardından infüzyon torbası/şişesi manuel olarak iyice karıştırıldıktan sonra uygulamaya geçilir.

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek yetmezliği:**

İRİNOCAM'ın böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenilirlik ve etkinliği incelenmediğinden bu hasta popülasyonunda dikkatli kullanılmalıdır. İRİNOCAM'ın 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 İRİNOCAM tedavisi uygulanmaz.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

İRİNOCAM'ın pediyatrik hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda 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
- İrinotekan 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

İRİNOCAM kullanımı kontrendikedir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

İRİNOCAM, 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

sürelı antıdıyareık tedavı ıle bırlıkte büyük mıkıtarıda sıvı alımı). Böyle hastalar için sıkı hastane denetımı önerılır.

#### *Diyare*

İRİNOCAM, hem erken hem de geç diyareye sebep olabilir. Erken diyare genellikle geçicidir ve çok nadir olarak şiddetlidir. Hastalar İRİNOCAM 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 İRİNOCAM 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 İRİNOCAM'ın uygulandığı merkez tarafından reçete edilecektir. Hasta hastaneden çıktıktan sonra diyare başlar başlamaz tedavisine başlayabilmesi için reçete edilmiş ilacı temin etmelidir. Bununla birlikte, hasta İRİNOCAM 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 paralitık 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/mm<sup>3</sup>) 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*

İRİNOCAM 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  $\leq 1000$  hücre/mm<sup>3</sup>) geniş spektrumlu intravenöz antibiyotiklerle derhal tedavi edilmelidir.

Tedavi sırasında nötropenik ateş görülürse veya nötrofil sayısı  $\leq 1000$  hücre/mm<sup>3</sup>

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 nötropeni olan hastalarda düşünülebilir.

#### *Aşırı duyarlılık*

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

#### *Karaciğer yetmezliği*

Hiperbilirubinemisi olan hastalarda İRİNOCAM'ın 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 İRİNOCAM tedavisi sırasında artmış miyelosupresyon riski altındadır. Bilirubini ULN'ın 1.5 katından fazla olan hastalara İRİNOCAM uygulanmamalıdır.

#### *Bulantı ve kusma*

Her İRİNOCAM 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 İRİNOCAM uygulamalarında profilaktik atropin sülfat kullanımı önerilir.

#### *Barsak iltihabı veya obstrüksiyonu olan hastalar*

Ülserasyon, kanama, barsak obstrüksiyonu ve enfeksiyon ile birlikte barsak iltihabı vakaları görülmüştür. Barsak obstrüksiyonu hızlı antibiyotik desteği ile çözülene kadar hastalara İRİNOCAM 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

İRİNOCAM 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*

İRİNOCAM 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.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

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

İRİNOCAM ve nöromusküler bloke edici ajanlar arasında etkileşim söz konusudur. İRİNOCAM antikolinesteraz aktiviteye sahiptir ve antikolinesteraz aktiviteye sahip ilaçlar, suksametyonumun 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 rifabutin 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.

Ketokonazol, irinotekan ve aktif metabolitinin düzey/etki (SN-38) artışına neden olur. Ketokonazol 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 İRİNOCAM'ın terapötik etkisinde azalmaya neden olur. İRİNOCAM tedavisinden en az 2 hafta önce kullanımı bırakılmalıdır. İrinotekan tedavisi sırasında, St. John's Wort kullanımı kontrendikedir.

İRİNOCAM'ın miyelosupresyon ve diyare gibi yan etkileri benzer etkilere sahip diğer antineoplastik ilaçlarla şiddetlenebilir.

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

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

İRİNOCAM 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.

İRİNOCAM 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 kalırsa, hasta ilacın fetusta meydana getirebileceği hasar konusunda bilgilendirilmelidir.

##### **Laktasyon dönemi**

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

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Hastalar, İRİNOCAM 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**

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, uşüme)

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/m<sup>2</sup> 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. İRİNOCAM'ın 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 hücresel 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 bağlı olarak 2 ila 2000 kat arasında değişebildiği 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.

İRİNOCAM'ın 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 İRİNOCAM sarımsı beyaz renkli enjeksiyonluk steril solüsyondur.

30 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 100-750 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 şemaları benzer farmakokinetik profilini ortaya koymuştur.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 hematopoietik ve lenfatik sistemlerde gözlenmiştir. Bu etkiler doza bağımlı ve geçicidir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

D-Sorbitol  
Laktik asit  
Sodyum hidroksit  
Hidroklorik asit konsantresi  
Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği yoktur. Diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

Seyreltikten sonra 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 6 saat, 2-8°C'de buzdolabında 24 saat içinde kullanılmalıdır.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

20 ml'lik balrengi LDPE flakon  
(15 ml x 1 flakon)

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

Diğer antineoplastik ajanlarda olduğu gibi İRİNOCAM'ın hazırlanması ve temasta dikkatli olunmalıdır. Gözlük, maske ve eldiven kullanılmalıdır.

İRİNOCAM solüyonu veya infüzyon solüsyonunun ciltle teması durumunda derhal sabun ve su ile yıkanmalıdır. İRİNOCAM solüyonu veya infüzyon solüsyonunun muköz membranla teması durumunda derhal su ile yıkanmalıdır.

Flakon içinde ya da rekonstitüsyondan sonra eğer herhangi bir çökme görülürse ürün sitotoksik ajanlar için standart prosedüre göre imha edilmelidir.

Seyreltme ve uygulamada kullanılan tüm materyaller sitotoksik ajanlara uygulanan hastane standart prosedürleri doğrultusunda imha edilir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.  
Bağlarbaşı, Gazi Cad. No : 40  
Üsküdar / İSTANBUL  
Tel. : 0216 492 57 08 Fax : 0216 334 78 88

**8. RUHSAT NUMARASI**

238/86

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 26/12/2011  
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-