

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İRİNOCAM 20 mg/ml I.V. Perfüzyon İçin Enjektabl Steril Çözelti İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İrinotekan hidroklorür trihidrat 20 mg

Yardımcı madde:

D-sorbitol 45 mg

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Perfüzyon İçin Enjektabl Steril Çözelti İçeren Flakon

Flakonda açık sarı renkli çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

İRİNOCAM ileri evre kolorektal kanserli hastaların tedavisinde endikedir:

- daha önce kemoterapi almamış ileri evre kolorektal kanserli 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

Sadece yetişkinlerde kullanılır.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi

Kolorektal kanser

Monoterapi (daha önce tedavi görmüş hastalarda):

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

Kombinasyon tedavisi (daha önce tedavi görmemiş hastalarda):

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 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 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 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 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 mg/m^2 dozunda uygulanır. 1. gün İRİNOCAM uygulamasının ardından 60 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 60 mg/m^2 dozunda sisplatin uygulanır. Kemoterapi 4 haftada bir tekrarlanır.

Doz ayarlaması

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 bağılı 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).

Tedavi süresi

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

Uygulama şekli

İRİNOCAM yalnızca intravenöz uygulama içindir. İRİNOCAM çözeltisi 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) febril nötropeni ve 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.

Geriyatrik 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 ve/veya barsak tıkanıklıklarında
- 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
- 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 süreli antidiyareik tedavi ile birlikte büyük miktarda sıvı alımı). Böyle hastalar için sıkı hastane denetimi önerilir.

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 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 antidiyareik 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 nütropeni (nötrofil 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:

- Diyare ile birlikte ateş,
- Ağır diyare (intravenöz hidrasyon gerektiren),
- 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.

Nütropeni

İRİNOCAM tedavisi sırasında haftalık olarak tam kan sayımı yapılması tavsiye edilir. Hastalar nütropeni riski ve ateşin önemi konusunda uyarılmalıdır. Febril nütropeni (ateş $> 38^{\circ}\text{C}$ ve nötrofil sayısı ≤ 1000 hücre/mm³) geniş spektrumlu intravenöz antibiyotiklerle derhal tedavi edilmelidir.

Tedavi sırasında nütropenik ateş görülürse veya nötrofil sayısı ≤ 1000 hücre/mm³ 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 nütropenisi olan hastalarda düşünülebilir.

Aşırı duyarlılık

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

Karaciğer yetmezliği

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. Hiperbilirubinemi olan hastalarda İRİNOCAM'ın klerensi azalır ve bu yüzden hematotoksisite riski artar. Bu nedenle bu hasta popülasyonunda tam kan sayımı sık yapılmalıdır.

Bilirubinin glukronidasyonu bozuk olan, Gilbert sendromu gibi rahatsızlığı olan hastalar İRİNOCAM tedavisi sırasında artmış miyelosupresyon riski altındadır.

Bilirubini ULN'in 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.

Kolit / İleus

Ülserasyon, kanama, ileus ve infeksiyon ile birlikte kolit vakaları görülmüştür.

İleus 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.

Diğer

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

Diyare ve 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 tazyikli steril su uygulanmalı ve buzla kompres yapılmalıdır.

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, suksametyumun nöromusküler etkisini uzatabilir ve non-depolarizan ilaçların nöromusküler bloğunu antagonize edebilirler.

Sitokrom P450 enzim substratları CYP2B6 ve CYP3A4 üzerine etkili maddeler ile İRİNOCAM arasında etkileşim söz konusudur.

CYP2B6 inhibitörleri (desipramin, paroksetin ve sertralin gibi) ve CYP3A4 inhibitörleri (azol antifungaller, klaritromisin, diklofenak, doksisisilin, eritromisin, imatinib, izoniyazid, nikardipin, propofol, proteaz inhibitörleri, kinidin, telitromisin ve verapamil gibi) irinotekan düzeyi/etki artışına neden olabilirler.

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

Ketakonazol, irinotekan ve aktif metabolitinin düzey/etki artışına neden olur. Ketakonazol uygulaması irinotekan tedavisinden 1 hafta önce kesilmelidir.

CYP2B6 ve CYP3A4 enzim indükleyicileri (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ve rifampisin gibi) irinotekan düzeyi/etki azalmasına neden olabilirler.

St. John's Wort İRİNOCAM'ın terapötik etkisinde azalmaya neden olur. İRİNOCAM tedavisinden en az 2 hafta önce kullanımı bırakılmalıdır.

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

Deksametazonun antiemetik profilaksisinde 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda nötropeni ve hematotoksisite riski artar.

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 ¹⁴C-irinotekan süte tesbit edilmiştir. İrinotekanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebekler üzerinde ciddi advers etki potansiyeli nedeniyle İİRİNOCAM tedavisi sırasında emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar, İİRİNOCAM 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

Santral sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Kolinerjik bozukluklar (rinit, salivasyon artışı, miyozis, lakrimasyon, diyforez, 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/m^2 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 hücrenel bir enzim olan tip I topoizomeras 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 topoizomeras I inhibitörü olup çeşitli mürin ve insan tümör hücre serileri üzerinde daha sitotoksiktir. DNA topoizomeras 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 topoizomeras I'in spesifik inhibitörü olarak etki eden antineoplastik bir ajandır. İrinotekan etkin maddesini içeren İRİNOCAM açık sarı renkli enjeksiyonluk steril çözeltidir.

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 µg/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/m^2 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 konsantre
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 altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan muhafaza ederek ambalajında saklayınız.

%0.9 luk sodyum klorür çözeltisi veya %5 dekstroz çözeltisi ile seyreltikten sonra, seyreltilmiş çözelti, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 6 saat, 2-8°C de buzdolabında 24 içinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

6 ml'lik balrengi LDPE flakon
(1 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 çözeltisi veya infüzyon çözeltisinin ciltle teması durumunda derhal sabun ve su ile yıkanmalıdır. İRİNOCAM çözeltisi veya infüzyon çözeltisinin 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 : 64-66
Üsküdar / İSTANBUL
Tel. : 0216 492 57 08 Fax : 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI

237/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ