Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/70/iroten-40-mg-2-ml-konsantre-infuzyon-cozeltisi
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L01XX19

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İROTEN 40 mg/ 2 ml İ.V. İnfüzyon İçin Konsantre Çözelti İçeren 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, 40 mg irinotekan hidroklorür trihidrat içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Sorbitol 90.0 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/m^2'dir.

Kombinasyon tedavisinde:
İroten'in şu üç tedavi şemasında 5- florourasil ve folinik asit ile kombinasyonunun etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır:

İroten artı 5-FU/FA, haftalık uygulama:
Önerilen İroten dozu, haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 80 mg/m^2'dir, ardından folinik asit ve sonra 5-FU infüzyonu yapılır. Tedavi 6 hafta sürdürülüp bir hafta ara verilir.

İroten artı 5-FU/FA, 2 haftada bir:
Önerilen İroten dozu, iki haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 180 mg/m^2'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/m^2'dır.
22 ila 26. günler: Folinik asit ardından 5- florourasil infüzyonu, 6 haftada bir yapılır.

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

Monoterapide:
Önerilen İroten dozu, üç haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 300 mg/m^2'dir.

Kombinasyon tedavisinde:
İroten artı sisplatin uygulanması:
İroten kemoterapinin 1., 8. ve 15. günlerinde 60 mg/m^2 dozunda 30-90 dakikalık i.v. infüzyon şelinde uygulanır. İroten uygulanmasının tamamlanmasından hemen sonra, kemoterapinin 1. günü sisplatin 60 mg/m^2 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 Toksisite 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 düşürülmesi uygundur: ≥ 65 yaş, pelvik/abdominal radyoterapi almış olmak, performans durumunun ≥2 olması, bilirubin

düzeylerinin yükselmesi. Total bilirubin düzeyi > 2 mg/dl üzerinde 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 klerensi azalmıştır (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik Özellikler) ve bu nedenle hematotoksisite 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 / m^2'dir
- Bilirubin seviyesi üst normal sınırın (ULN) 1.5 ila 3 katı arasında olan hastalarda İROTEN'in tavsiye edilen dozu 200 mg / m^2'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 pediatri 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. Dogu 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. İROTEN/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,
- WHO performans durumu 2'den büyük olan hastalarda,
- Eşzamanlı kantaron (Binbirdelik Otu [St. John's Wort]) kullanan hastalarda,

İROTEN kullanımı 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 ünitelerde 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 WHO 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)

Diyare

İROTEN, hem erken hem de geç diyareye sebep olabilir. Erken diyare genellikle geçicidir ve çok nadir olarak şiddetlidir.

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 nötropeni 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 nötropeni (nötrofil sayısı < 500 hücre/mm^3) 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:

- o Beraberinde ateş de olan diyare,
- o Ağır diyare (intravenöz hidratasyon gerektiren),
- o Yüksek doz loperamid tedavisine başlanmasına rağmen 48 saatten uzun süren diyare.
- o Geç diyare ile ilişkili kusması olan hastalar.

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).

Hematoloji

İROTEN tedavisi sırasında haftalık olarak tam kan sayımı yapılması önerilir. Hastalar nötropeni riski ve ateşin önemi konusunda uyarılmalıdır. Febril nötropeni (ateş > 38°C ve nötrofil sayısı ≤ 1000 hücre/mm^3) 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.

İmmünosüpresan Etkileri/Enfeksiyonlara Karşı Yüksek Duyarlılık

İROTEN de 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. Ölü veya inaktif aşılar uygulanabilir; ancak, bu aşılara cevap azalabilir.

Karaciğer yetmezliği
Karaciğer fonksiyon testleri, başlangıçta ve her kür öncesi yapılmalıdır.
İROTEN'in klerensinin 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 ve abdominal kramplara neden olabilen bağırsak hareketlerinin artması, göz yaşı akması, göz bebeğinin küçülmesi, salya artması, terleme, bradikardi, vazodilatasyon) klinik olarak kontrendike değilse, atropin sülfat (0,25–1 mg subkutan ya da intravenöz) uygulanmalıdır. Astımlı hastalara dikkatle yaklaşılmalıdır. Akut ve ağır kolinerjik sendrom geçiren hastalarda İROTEN'in sonraki uygulamalarında profilaktik atropin sülfat tedavisi verilmesi önerilir.

Solunum bozuklukları
İROTEN 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).

UGT1A1 aktivitesinin düşük olduğu hastalar
İrinotekanın aktif metabolit SN-38'e metabolik olarak dönüştürülmesine karboksilesteraz enzimleri aracılık eder ve esas olarak karaciğerde gerçekleşir. SN-38 daha sonra ağırlıklı olarak aktif olmayan bir glukuronid metaboliti olan SN-38G'yi oluşturmak üzere konjugasyona uğrar. Glukuronidasyon reaksiyonu UGT1A1 geniyle tanımlanan üridin difosfat-glukuronozil transferaz 1A1 (UGT1A1) tarafından gerçekleştirilir. UGT1A1 yüksek oranda polimorfizm gösterir, bu nedenle bireyler arası metabolik kapasite farklı olmaktadır. UGT1A1 genindeki özel varyasyonlardan biri, UGT1A1 28 varyant aleli olarak bilinen, promotör bölgede görülen bir polimorfizmdir. Bu varyant ve UGT1A1

ekspresyonundaki diğer kalıtsal eksiklikler (Crigler-Najjar ve Gilbert sendromları), enzim aktivitesinde düşüklük ve sistemik SN-38 maruziyetinde artış ile ilişkilendirilmiştir. UGT1A1*28 aleli yönünden homozigot olan bireylerde (UGT1A1 genotip 7/6 olarak da ifade edilir) bir veya iki tane doğal alel olan hastalara göre daha yüksek SN-38 plazma konsantrasyonu gözlemlenmiştir.

Toplam 821 hastayı kapsayan dokuz çalışmanın meta analizinden elde edilen verilere göre Crigler-Najjar Sendromu (tip 1 ve tip 2) veya UGT1A1*28 aleli yönünden homozigot olan (Gilbert Sendromu) bireylere orta veya yüksek dozda (>150 mg/m^2) irinotekan uygulamasını takiben hematolojik toksisite riski daha yüksektir. UGT1A1 genotipi ile irinotekan kaynaklı diyare arasında bir ilişki kurulamamıştır.

UGT1A1*28 yönünden homozigot olduğu bilinen hastalara normal irinotekan başlangıç dozu uygulanmalıdır. Ancak bu hastalar hemotolojik toksisite açısından takip edilmelidirler. Önceki tedavilerinde hematolojik toksisite gelişmiş hastalarda daha düşük irinotekan başlangıç dozu verilmesi düşünülmelidir. Bu hasta popülasyonunda başlangıç dozunun ne kadar düşürülmesi gerektiği tam olarak saptanmamış olup dozla ilgili değişikliklerin hastanın bireysel tedavi toleransına göre yapılması gerekir.

Diğer
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.

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

Ürün sorbitol içerdiğinden dolayı, kalıtımsal 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 antikolinesteraz aktivitesi olduğu bilindiğinden, İROTEN ve nöromusküler bloke edici ajanlar arasında etkileşim varlığı gözardı edilemez. Antikolinesteraz aktivitesi olan ilaçlar suksametonyumun 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 İROTEN 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] –karboniloksi-kamptotesin 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).

900 mg St.John's Wort (Kantaron (Binbirdelik otu) - Hypericum perforatum) ile birlikte 350 mg/m^2 İROTEN'in uygulandığı küçük ölçekli bir farmakokinetik çalışmasında (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).

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 İROTEN/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 İROTEN/5FU/FA alan hastalar ile karşılaştırıldığında, bevasizumab ile kombinasyon şeklinde İROTEN/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 İROTEN/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)

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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
İROTEN'in gebelik ve/veya fetüs/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara gebe kalmamaları, kaldıkları taktirde ise kendilerini tedavi eden hekimi derhal bilgilendirmeleri önerilmelidir. (bkz. Bölüm 4.3.Kontrendikasyonlar).

Gebelik Dönemi
İROTEN'in gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. İROTEN'in embriyotoksik, fetotoksik ve teratojen olduğu tavşan ve sıçanlarda gösterilmiştir. Bu nedenle İROTEN gebelikte kullanılmamalıdır (bkz.Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Laktasyon Dönemi
Emziren sıçanların sütünde ^{14}C-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
Uygulanabilir değildir.

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

İROTEN ile ilişkilendirilen istenmeyen etkiler bu bölümde ayrıntılı olarak anlatılmıştır. İROTEN'nun güvenilirlik profilinin 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). Bu nedenle setuksimabın ürün bilgilerine başvurulmalıdır.

İROTEN/bolus 5-FU/FA'ya bevasizumab eklenmesiyle ilişkili başlıca önemli risk 3.derece hipertansiyondur. Ayrıca, sadece İROTEN/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 görülenden 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.)

İROTEN ve bevasizumab ile kapesitabin kombine kullanımında, kapesitabinin tek başına kullanımı ile görülenlere ek olarak veya kapesitabinin tek başına kullanımı ile görülenden 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.)

765 hastaya 350 mg/m^2 İROTEN monoterapisi uygulanması, ve 145 hastaya 2-haftalık dozaj rejimi ile 180 mg/m^2 İROTEN ve 5-FU/FA kombinasyonunun uygulanması sırasında ortaya çıkan ve İROTEN tedavisi ile ilişkisi muhtemel ya da olası olan yan etkiler aşağıda sıralanmıştır:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Sepsis geçiren hastalarda nadiren böbrek yetmezliği, hipotansiyon veya kalp-dolaşım yetmezliği gözlenmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
İROTEN sıklıkla nötropeni, lökopeni (lenfositopeni dahil) ve anemiye sebep olur. Bu yüzden şiddetli kemik iliği yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Ciddi trombositopeni sık görülmez.
Nötropeni doz sınırlayıcı toksisitesidir. Nötropeni geri dönüşümlüdür ve kümülatif olmayıp, hem monoterapide hem de kombine terapide nötrofil sayısının en düşük değere inmesi için geçen medyan süre 8 gün olarak bulunmuştur.

Monoterapide:
Hastaların %78,7'sinde nötropeni gözlenmiş olup %22,6'sında ağır (nötrofil sayısı <500 hücre/mm^3) olarak saptanmıştır. Değerlendirilebilir kürlerde, hastaların %18'inin nötrofil sayısı 1000 hücre/mm^3'ün altında, bunların %7,6'sının ise < 500 hücre/mm^3 dür.

Tam iyileşmeye genellikle 22 günde ulaşılmıştır.

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 ölümle sonuçlanmıştır.

Monoterapi hastalarının %58,7'sinde anemi bildirilmiştir (%8'inde hemoglobin <8 g/dl ve %0,9'unda hemoglobin <6,5 g/dl).
Hastaların %7,4'ü ve kürlerin %1,8'inde trombositopeni (< 100.000 hücre/mm^3) gözlenmiştir. Hastaların %0,9'unda ve kürlerin % 0,2'sinde trombosit sayısı $\leq$ 50.000 hücre/mm^3 olarak bulunmuştur.

Hastaların hemen hemen hepsi 22. güne kadar iyileşme göstermişlerdir.

Kombinasyon tedavisinde:

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 1000 hücre/mm³'ün altında, %2,7'sinin de nötrofil sayısı <500 hücre/mm³ idi.

Tam iyileşmeye genellikle 7-8 günde ulaşılmıştır.

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.

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

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.

Pazarlama sonrası tecrübeler sırasında antitrombosit antikoru pozitif olan 1 periferik trombositopeni vakası bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Sıklıkla olmasa da hafif alerjik reaksiyonlar ve nadiren de anaflaktik/anaflaktoid reaksiyon vakaları bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları
İrinotekan infüzyonları ile ilişkili geçici konuşma bozuklukları konusunda çok nadir pazarlama sonrası bildirimleri bulunmaktadır.

Kardiyak hastalıklar
İnfüzyon sırasında veya infüzyonu izleyen dönemde hipertansiyon gözlenen nadir vakalar bildirilmiştir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
İROTEN ile tedavi sırasında, pulmoner infiltratlar ile kendini gösteren interstisyal pulmoner hastalık sık değildir. Dispne gibi erken etkiler bildirilmiştir. (bkz. Bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar
Geç diyare
Diyare (uygulamadan 24 saatten daha uzun süre sonra başlayan) İROTEN'in doz sınırlayıcı toksisitesidir.

Monoterapide:
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 gündü.

Kombinasyon tedavisinde:

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

Nadiren psödo-membranöz kolit vakaları bildirilmiş olup, bunlardan biri bakteriyolojik olarak da doğrulanmıştır *(Clostridium difficile)*.

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

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

Dehidratasyon
Sıklıkla diyare ve/veya kusma ile birlikte giden dehidratasyon atakları bildirilmiştir.

Diyare ve/veya kusma ile birlikte giden dehidratasyon atakları tecrübe eden hastalarda nadiren böbrek yetmezliği, hipotansiyon veya kardiyovasküler yetmezlik gözlenmiştir.

Diğer gastrointestinal hastalıklar
İrinotekan ve/veya loperamid tedavisine bağlı konstipasyon: monoterapi alan hastaların %10'undan azında, kombinasyon tedavisi alan hastaların ise %3,4'ünde gözlendi.
Çok az sayıda vakada barsak obstrüksiyonu, ileus veya gastrointestinal hemoraji; nadiren de tifilit, iskemik ve ülseratif kolit de dahil olmak üzere kolit bildirilmiştir. Nadiren intestinal perforasyon vakaları bildirilmiştir. Diğer daha hafif yan etkiler anoreksi, karın ağrısı ve mukozittir.

Nadiren irinotekan tedavisine semptomatik veya asemptomatik pankreatit eşlik etmiştir.

Hepato-biliyer hastalıkları
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. İlerleyici karaciğer metastazı olmayan hastaların kombinasyon tedavisinde, SGPT, SGOT, alkalen fosfataz veya bilirubin serum düzeylerinden herhangi birinde geçici artış (1. derece ve 2) 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.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Alopesi çok sık ve geri dönüşümlüydü. Hafif cilt reaksiyonları bildirilmiş olsa da nadirdir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Kas kasılmaları veya kramplar ya da paresteziler gibi erken etkiler bildirilmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Akut Kolinerjik sendrom
Monoterapideki hastaların %9'unda, kombinasyon tedavisindeki hastaların da %1,4'ünde şiddetli, geçici, akut kolinerjik sendrom görülmüştür. Erken diyare (ana semptom) ve karın ağrısı, konjunktivit, rinit, hipotansiyon, vazodilatasyon, terleme, titreme, kırgınlık, baş dönmesi, görme bozuklukları, miyozis, göz yaşarması, tükrük salgısında artış gibi çeşitli diğer semptomlar irinotekan infüzyonu sırasında veya ilk 24 saat içinde gözlenebilir. Bu bulgular, atropin uygulamasını takiben kaybolur.

Pazarlama Sonrası Gözetim

Bağışıklık sistemi bozuklukları
Şiddetli anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonlar da dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Sinir sistemi bozuklukları
İrinotekan tedavisi gören hastalarda, genellikle geçici olan konuşma bozuklukları rapor edilmiştir; bazı vakalarda bu durum irinotekan infüzyonu sırasında veya infüzyondan kısa bir süre sonra gözlemlenen kolinerjik sendromla ilişkilendirilmiştir.

Kardiyak bozukluklar
Ağırlıklı olarak altta yatan kardiyak hastalığa, kardiyak hastalık için bilinen diğer risk faktörlerine veya önceki sitotoksik kemoterapi geçmişine sahip hastalarda irinotekan tedavisini takiben miyokardiyal iskemi olayları gözlenmiştir.

Solunum, göğüs ve mediyastinal bozukluklar
Pulmoner infiltratlar olarak kendisini gösteren interstisyel pulmoner hastalık, irinotekan tedavisi sırasında yaygın değildir. Dispne gibi erken etkiler bildirilmiştir. Hıçkırık da bildirilmiştir.

Gastrointestinal bozukluklar
Çok az sayıda vakada bağırsak obstrüksiyonu, ileus, megakolon veya gastrointestinal hemoraji; nadiren de tiflit (çekum iltihabı), iskemik ve ülseratif kolit de dahil olmak üzere kolit bildirilmiştir. Bazı vakalarda, kolit; ülserasyon, kanama, ileus veya enfeksiyonla komplike olmuştur. Öncesinde kolit gözlenmeyen ileus vakaları da bildirilmiştir. Nadiren intestinal perforasyon vakaları da bildirilmiştir.

Nadiren semptomatik pankreatit veya asemptomatik pankreatik enzim düzeylerinde yükselme vakaları gözlenmiştir.

Hipovolemi
Genellikle şiddetli gastrointestinal toksisite sebebiyle enfekte olan ve/veya hacim kaybına uğrayan hastalarda, nadiren böbrek hasarı ve akut böbrek yetmezliği vakaları meydana gelmiştir.

İshal ve/veya kusma ya da sepsis ile ilişkili dehidratasyon atakları geçiren hastalarda nadiren böbrek yetmezliği, hipotansiyon veya dolaşım yetmezliği vakaları gözlenmiştir.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Kas kasılmaları veya krampları ile parestezi gibi erken etkiler bildirilmiştir.

Araştırmalar

Nadiren, çoğunlukla ishal ve kusma ile ilişkili olan hiponatremi vakaları bildirilmiştir. Çok nadiren, progresif karaciğer metastazı olmamasına rağmen transaminazların (örn. AST ve ALT) serum düzeylerinde artış bildirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Çeşitli kanser hastalarına 750 mg/m^2'ye varan tek dozlarda irinotekan verilmiştir. Bu hastalardaki advers olaylar, önerilen doz ve rejimlerde bildirilenlere benzerdir. 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. İrinotekanın doz aşımı için bilinen bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ilaçlar
ATC Kodu: L01XX19

Deneysel veri
İrinotekan, kamptotesinin yarı-sentetik bir türevidir. DNA topoizomeraz I'in spesifik inhibitörü olarak etki eden bir antineoplastik ajandır. Çogu dokuda karboksilesteraz tarafından SN-38'e metabolize olur. SN-38 (aktif metabolit) pürifiye edilmiş topoizomeraz I üzerinde irinotekandan daha etkili ve 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 gelir ve DNA replikasyon sarmalı bloke olur. Bu da sitotoksisiteye 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, Mx-1 adenokarsinomu, ST-15 ve SC-16 gastrik adenokarsinomlar) *in vivo* olarak geniş bir antitümör etkinliğe sahiptir. İrinotekan, P-glikoprotein MDR (vinkristin ve doksorubusine 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 irinotekan 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/m^2'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/m^2'lik başlangıç dozunda 193 hastada benzer bir güvenlik profili gözlendi. 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/m^2 irinotekan uygulamasını folinik asit (2 saat boyunca 200 mg/m^2 intravenöz infüzyon) ve 5-fluorourasil (400 mg/m^2 intravenöz bolusu takiben, 22 saat boyunca 600 mg/m^2 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/m^2 irinotekan uygulamasını önce folinik asit (2 saat boyunca 500 mg/m^2 intravenöz infüzyon) daha sonra 5- FU (24 saat boyunca 2300 mg/m^2 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	İrinotekan	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 Yanıt süresi (ay)	9.3	8.8	8.9	6.7	9.3	9.5

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 degil
*: her bir protokol popülasyon analizi 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/mm^3) 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.

Setüksimab 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 tümörlü hastaların oranı % 64 olmuştur.

Bu çalışmadan elde edilen etkililik verileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

	Genel popülasyon		**KRAS doğal tip popülasyon**	
Değişken/değer	**Setüksimab + FOLFIRI (N=599)**	**FOLFIRI (N=599)**	**Setüksimab + FOLFIRI (N=172)**	**FOLFIRI (N=172)**
ORR				

% (% 95 CI)	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 setüksimab ile birlikte kullanım:
İrinotekan ile setuksimab kombinasyonunun etkinliği iki klinik çalışmada incelendi. İrinotekan içeren sitotoksik tedavisi başarısızlıkla sonuçlanmış ve Karnofsky performans durumu en az 60 olan –ki çoğunda Karnofsky performans durumu ≥ 80 idi– EGFR-eksprese eden metastatik kolorektal kanserli toplam 356 hasta kombinasyon tedavisi aldı.

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

IMCL CP02-9923: Bu tek-kollu açık-etiketli çalışma 138 hastada kombinasyon tedavisini inceledi.
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**
Setüksimab + İrinotekan									
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
Setüksimab									
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

Setüksimabın 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 Çalısması). irinotekan/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 gözlendi. (bkz. Ayrıca bevasizumabın ürün bilgileri). AVF2107g Çalışmasının etkinlik sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmektedir.

	AVF2107g	
	1. kol İrinotekan/5FU/FA + Plasebo	**2. kol İrinotekan/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 5mg/kg
[b] Kontrol koluna göre, nısbi

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 1000 mg/m^2 başlangıç dozu ile kapesitabin tedavisi verilmesini desteklemektedir. 820 hasta ardışık tedavi (n=410) veya kombinasyon tedavisi (n=410) alacak şekilde randomize edilmiştir. Ardışık tedavi, birinci basamakta kapesitabin (14 gün boyunca günde iki kere 1250 mg/m^2), ikinci basamakta irinotekan (1. günde 350 mg/m^2), üçüncü basamakta kapesitabin (14 gün boyunca günde iki kere 1000 mg/m^2) ve oksaliplatin (1. günde 130 mg/m^2) kombinasyon tedavisini içermektedir. Kombinasyon tedavisi, birinci basamakta kapesitabin (14 gün boyunca günde iki kere 1000 mg/m^2) ve irinotekan (1. günde 250 mg/m^2) kombinasyonu (XELIRI) ile ikinci basamakta kapesitabin (14 gün boyunca günde iki kere 1000 mg/m^2) ve oksaliplatin (1. günde 130 mg/m^2) 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/m^2 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/m^2 doz uygulamasını takiben 7 gün istirahat),

irinotekan (3 haftada bir 1. günde 200 mg/m^2 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 1000 mg/m^2 doz uygulamasını takiben 7 gün istirahat), oksaliplatin (3 haftada bir 1. günde 130 mg/m^2 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 (multieksponansiyel) sekilde 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 sitotoksisite tayinlerinde SN-38'in 1/50 ila 1/100 aktivitesine sahiptir.

Eliminasyon:
Üç haftada bir 100 ila 750 mg/m^2 dozda 30-dakikalık intravenöz infüzyon uygulanan 60 hastada yapılan bir faz I çalışmada, irinotekan bifazik ya da trifazik eliminasyon profili göstermiştir.

Ortalama plazma klerensi 15 L/saat/m^2 ve kararlı durumda dağılım hacmi (Vss) 157 L/m^2 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/m^2'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.saat/ml ve 451 ng.saat/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/m^2) ila %50 (300 mg/m^2) arasında değişmektedir.

^{14}C-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 klerensi, üst normal limitin 1.5 ila 3 katı bilirubinemisi olan hastalarda yaklaşık % 40 azalır. Bu hastalarda 200 mg/m^2'lik bir irinotekan dozu, karaciğer parametreleri normal olan kanserli hastalarda 350 mg/m^2 uygulandığında gözlenene benzer bir plazma ilaç maruziyetine neden olur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
50 ila 350 mg/m^2 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 glukoronidin 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 EAA_{0-24}, ≥65 yaşındaki hastalarda <65 yaşındaki hastalardan %11 daha yüksektir, bu fark istatiksel 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/m^2 ve 200 ila 720 mg/m^2) 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/m^2 (60 dk. infüzyon, n=48) ve 125 mg/m^2 (90 dk. infüzyon, n=6) doz düzeylerinde 2 ayrı pediatrik solid tümör çalışmasında belirlenmiştir. İrinotekan klerensi (ortalama ± S.D.), 50 mg/m^2 doz için 17,3 ± 6,7 l/saat/m^2 ve

125mg/m^2 doz için 16,2 ± 4,6 l/saat/m^2 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 karşılaştırabilir olduğu bulgusu, pediatrik popülasyonunda irinotekan klerensinde 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, pediatrik hastalardaki SN-38 maruziyeti yetişkinlere oranla yaklaşık %30 daha düşüktür.

Avrupa çalışmaları

İrinotekan ve ana metabolitlerinin farmakokinetiği, 200 ila 720 mg/m^2'lik doz düzeylerindeki (2 saatlik infüzyon, n=77) bir faz I çalışmasında solid tümörlü pediatrik hastalarda araştırılmıştır. İrinotekan, SN-38, APC ve NPC'ye sistemik maruziyet dozla orantılıdır. İrinotekan ve metabolitlerinin farmakokinetik parametreleri, 18 ± 8 l/saat/m^2'lik irinotekan plazma klerensi ve 104 ± 84 l/m^2'lik kararlı durum dağılım hacmi değerleriyle (ortalama ± S.D.) belirgin hastalar arası değişkenlik göstermiştir. İrinotekan klerensi, 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. Pediatrik popülasyonda yetişkinlere nazaran irinotekan klerensi 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/m^2 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 klerensi ve EAA ortalama değerleri, bireyler arası ve aynı bireylerin farklı ölçümleri arasında büyük değişkenlik göstermiş olup, bu durum Avrupa faz I pediatrik çalışmasında belirlenene benzerdir.

Cinsiyet

İrinotekanın farmakokinetiği cinsiyetten etkileniyor gibi görülmemektedir.

Irk

İrinotekanın farmakokinetiği üzerinde ırkın etkisi değerlendirilmemiştir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda irinotekan klerensi 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.

İn vitro Ames testinde ise ne irinotekan ne de SN-38 mutajenik olarak belirlenmemiştir. Ancak, *in vitro* Çin hamsteri hücre kromozomal aberasyon tayininde, irinotekan, konsantrasyona bağlı olarak kromozomal aberasyonların insidansında anlamlı bir artış meydana getirmiştir. Ayrıca, *in vivo* fare

küçük çekirdek (mikronükleus) tayininde, 2,5 ila 200 mg/kg doz aralığında bir tek intraperitoneal irinotekan dozu, küçük çekirdekli polikromatik eritrositlerde anlamlı ve doza bağımlı bir artış ile kemik iliği hücrelerindeki retikülosit/eritrosit oranında bir düşüşe neden olmuştur.

Toksikoloji
Farelerde yaklaşık 111 mg/kg ve sıçanlarda 73 mg/kg olan tek intravenöz irinotekan dozlarından sonra (insanlar için önerilen 125 mg/m^2'lik dozun sırasıyla yaklaşık 2,6 ve 3,4 katı) ölüm gözlenmiştir. Ölümden önce siyanoz, titreme, solunum güçlüğü ve konvülsiyonlar meydana gelmiştir. Subakut toksisite çalışmaları, irinotekanın hızlı hücre proliferasyonu olan dokuları (kemik iliği, bağırsak epiteli, timus, dalak, lenf düğümleri ve testisler) etkilediğini göstermektedir.

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
İrinotekan, bölüm 4.2'de tanımlananlar dışında diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü
Açılmamış flakonlarda önerilen raf ömrü 36 ay'dır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar
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 çökelmesine neden olabildiğinden bu durumdan kaçınılmalıdır.

6.5. Ambalajının niteliği ve içeriği
Bromobütilik 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.

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

Aseptik koşullarda flakondan gereken miktarda kalibre edilmiş enjektör ile çekilen IROTEN 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
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
132/1

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 19.09.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-