

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ (KÜB)

1- Tıbbi farmasötik ürünün adı

TEKAMEN 40 MG/2 ML İNFÜZYON SOLÜSYONU

2- Kalitatif ve kantitatif bileşimi

Her bir flakon;

Irinotekan hidroklorür trihidrat	40.0 mg
D-Sorbitol	90.0 mg
Laktik asit	1.8 mg
Sodyum hidroksit (0.1 N)	km pH. 3.5
Enjeksiyonluk Su	km 2.0 ml içerir.

3- Farmasötik formu

I.V. İnfüzyon için solüsyon

4- Klinik bilgiler

4.1. Terapötik Endikasyon

İrinotekan, ileri evre kolorektal kanserli hastaların tedavisinde endikedir.

- Daha önce kemoterapi uygulanmamış ileri evre kolorektal kanserli hastalarda, 5-fluorourasil (5-FU) ve folinik asit (FA) ile kombine olarak kullanılır.
- 5-Fluorourasil içeren tedavi rejimleri ile cevap alınamayan hastalarda tek ilaç olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve Kullanım Şekli

Monoterapi

Önerilen irinotekan dozu üç haftada bir 30-90 dakika süreli infüzyon yoluyla uygulanan 350 mg/m² dir.

Kombinasyon Tedavisi

İrinotekanın aşağıdaki 3 tedavi şemasında 5-fluorourasil (5-FU) ve folinik asit (FA) ile kombinasyonunun etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir.

İrinotekan ve 5-FU/FA haftalık uygulama

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

İrinotekan ve 5-FU/FA 2 haftada bir uygulama

Önerilen irinotekan dozu iki haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 180 mg/m² dir, ardından folinik asit ve sonra 5-FU infüzyonu yapılır

Değişmeli Uygulama

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

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

Doz ayarlamaları

İrinotekan, tüm advers etkilerin NCI-CTC kriterlerine göre derece 0 ve 1'e kadar gerilemesinden ve ishalin tamamen ortadan kalkmasından sonra verilmelidir.

Bir sonraki infüzyon verilirken irinotekan 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 imkan vermek amacıyla 1-2 hafta ertelenmelidir.

Aşağıdaki advers etkiler görüldüğünde irinotekan ve/veya varsa 5FU dozu % 15 ile % 20 azaltılmalıdır.

- Hematolojik toksisite (derece 4 nötropeni, febril nötropeni [derece 3-4 nötropeni ve derece 2-4 ateş], trombositopeni ve lökopeni [derece 4])
- Nonhematolojik toksisite (derece 3-4)

Tedavi Süresi

İrinotekan tedavisi hastalığın objektif progresyonu veya kabul edilemeyecek toksisiteler görülene dek devam etmelidir.

Özel Popülasyonlar

Karaciğer fonksiyonları bozuk hastalar: Bilirubini normalin üst sınırının >1 ve ≤ 1.5 katı olan hastalarda ağır nötropeni riski artmıştır. Bu nedenle tam kan sayımı bu hasta popülasyonunda sık yapılmalıdır. Bilirubini normalin üst sınırının 1.5 katından fazla olan hastalarda irinotekan tedavisi uygulanmaz.

Böbrek fonksiyonları bozuk hastalar: Bu hasta popülasyonunda çalışma yapılmamış olduğu için irinotekanın böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda kullanımı önerilmez.

Yaşlılar: 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 vardır.

Kombinasyon Tedavileri - İlaç Dozu

Doz Rejimleri

İrinotekan ile 5-Fluorourasil (5-FU) ve Lökoverin (LV) Kombinasyonu

İrinotekan, 90 dakika'lık bir süre içinde intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır. Tüm rejimlerde, LV dozu irinotekandan hemen sonra uygulanmalı ve LV dozunun uygulanmasından hemen sonra da 5-FU uygulanmalıdır. İrinotekan önerildiği şekilde kullanılmalıdır; güncel olarak önerilen doz rejimleri aşağıdaki Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kombinasyon-İlaç Doz Rejimleri & Doz Ayarlamaları^a

Rejim 1 5-FU/LV bolus ile 6-haftalık siklüs (bir sonraki siklüs 43.gün başlar)	İRİNOTEKAN LV 5-FU	1., 8., 15. ve 22. günlerde 125 mg/m ² IV, 90 dakika içinde 1., 8., 15. ve 22. günlerde 20 mg/m ² IV bolus 1., 8., 15. ve 22. günlerde 500 mg/m ² IV bolus	
Başlangıç Dozu & Ayarlanmış Doz Düzeyleri (mg/m²)			
	Başlangıç Dozu	Doz Düzeyi -1	Doz Düzeyi-2
İRİNOTEKAN	125	100	75
LV	20	20	20
5-FU	500	400	300
Rejim 2 5-FU/LV infüzyonu ile 6 haftalık siklüs (bir sonraki siklüs 43. gün başlar)	İRİNOTEKAN LV 5-FU Bolus 5-FU infüzyon ^b	1., 15. ve 29. günlerde 180 mg/m ² IV 90 dakika içinde 1., 2., 15., 16., 29. ve 30. günlerde 200 mg/m ² IV 2 saat içinde 1., 2., 15., 16., 29. ve 30. günlerde 400 mg/m ² IV bolus 1., 2., 15., 16., 29. ve 30. günlerde 600 mg/m ² IV 22 saat içinde	
Başlangıç Dozu & Ayarlanmış Doz Düzeyleri (mg/m²)			
	Başlangıç Dozu	Doz Düzeyi -1	Doz Düzeyi-2
İRİNOTEKAN	180	150	120
LV	200	200	200
5-FU	400	320	240
5-FU infüzyon ^b	600	480	360

^a Toksisitenin devam ettiği hastalar için doz düzeyi -2'nin ötesinde (yaklaşık) % 20 düşüşler ile dozun azaltılması gerekebilir. Tolere edilemeyecek bir toksisite meydana gelmemesi şartıyla, hastaya klinik fayda sağladığı sürece ilave siklüsler ile tedavi devam edebilir.

^b Infüzyon bolus uygulamadan sonradır.

Bilirubin >2 mg/dL olan hastalar için dozlama önerilmemektedir; çünkü klinik çalışmalara bu tür hastalar dahil edilmemiştir. Hastalara antiemetik ilaçlar ile ön-tedavi uygulanması önerilmektedir. Kolinerjik semptomlar meydana gelen hastalarda profilaktik veya terapötik atropin uygulaması düşünülmelidir.

Doz Ayarlamaları

Hastalar toksisite bakımından dikkatle izlenmeli ve her tedaviden önce değerlendirilmelidir. İrinotekan ve 5-FU dozları, her bir hastanın tedaviye toleransına uygun şekilde ayarlanmalıdır. Daha sonraki dozlar, Tablo 1 esas alınarak (Kombinasyon-İlaç Doz Rejimleri & Doz Ayarlamaları), Tablo 2'de (Kombinasyon Rejimleri için Önerilen Doz Ayarlamaları) önerildiği şekilde ayarlanmalıdır. Tüm doz ayarlamalarında, bir önceki en kötü toksisite temel alınmalıdır. İlk tedaviden sonra aktif diyare görülen hastalarda, bir sonraki kemoterapi uygulamasından en az 24 saat önce herhangi bir antidiyareik ilaç kullanımına gerek kalmadan tedavi-öncesi barsak fonksiyonları geri dönmüş olmalıdır.

Tablo 2. İRİNOTEKAN /5-Fluorouracil (5-FU)/Lökoverin (LV) Kombinasyon Rejimleri için Önerilen Doz Ayarlamaları

Hastalarda, bir sonraki kemoterapi uygulamasından en az 24 saat önce antidiyareik ilaç kullanımına gerek kalmadan tedavi-öncesi barsak fonksiyonları geri dönmüş olmalıdır. Granülosit sayısı $\geq 1500/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $\geq 100,000/\text{mm}^3$ oluncaya ve tedaviye bağlı diyare tamamen düzelinceye kadar yeni bir tedavi siklusüne başlanmamalıdır. Tedavi, tedaviye bağlı toksisitelerin düzelmesine olanak vermek için 1-2 hafta geciktirilebilir. Eğer hastada 2 haftalık gecikmeden sonra düzelmeye görülmez ise, tedavinin durdurulması düşünülmelidir.

Toksosite NCI CTC Grad^a (Değer)	Bir Tedavi Siklüsü Sırasında	Sonraki Tedavi Sikluslerinin Başlangıcında^b
Toksosite yok	Doz düzeyini idame ettirin	Doz düzeyini idame ettirin
Nötropeni		
1 (1500-1999/ mm^3)	Doz düzeyini idame ettirin	Doz düzeyini idame ettirin
2 (1000-1499/ mm^3)	1 doz düzeyi aşağıya	Doz düzeyini idame ettirin
3 (500-999/ mm^3)	\leq grad 2'ye düzelinceye kadar dozu durdurun, sonra 1 doz düzeyi aşağıya	1 doz düzeyi aşağıya
4 (<500/ mm^3)	\leq grad 2'ye düzelinceye kadar dozu vermeyin, sonra 2 doz düzeyi aşağıya	2 doz düzeyi aşağıya
Nötropenik ateş	Düzelinceye kadar dozu vermeyin, sonra 2 doz düzeyi aşağıya	
Diğer hematolojik toksisiteler	Bir tedavi siklusü sırasında ve tedavinin sonraki sikluslerinin başlangıcında lökopeni veya trombositopeni için doz ayarlamaları da NCI toksisite kriterlerine dayanır ve nötropeni için yukarıda önerilenler ile aynıdır.	
Diyare		
1 (2-3 feçes/gün > ön-tedavi ^c)	Başlangıç durumuna dönüncüye kadar dozu geciktirin, sonra aynı dozu verin.	Doz düzeyini idame ettirin.
2 (4-6 feçes/gün > ön-tedavi)	Başlangıç durumuna dönüncüye kadar dozu atlayın, sonra 1 doz düzeyi aşağıya	Doz düzeyini idame ettirin.
3 (7-9 feçes/gün > ön-tedavi)	Başlangıç durumuna dönüncüye kadar dozu atlayın, sonra 1 doz düzeyi aşağıya	1 doz düzeyi aşağıya
4 (\geq 10 feçes/gün > ön-tedavi)	Başlangıç durumuna dönüncüye kadar dozu atlayın, sonra 2 doz düzeyi aşağıya	2 doz düzeyi aşağıya
Diğer hematolojik olmayan toksisiteler^d		
1	Doz düzeyini idame ettirin	Doz düzeyini idame ettirin
2	\leq grad 1'e düzelinceye kadar dozu atlayın, sonra 1 doz düzeyi aşağıya	Doz düzeyini idame ettirin
3	\leq grad 2'ye düzelinceye kadar dozu atlayın, sonra 1 doz düzeyi aşağıya	1 doz düzeyi aşağıya
4	\leq grad 2'ye düzelinceye kadar dozu atlayın, sonra 2 doz düzeyi aşağıya	2 doz düzeyi aşağıya
	Mukozit/stomatit için sadece 5-FU dozunu düşürün, İRİNOTEKAN'ı değil	Mukozit/stomatit için sadece 5-FU dozunu düşürün, İRİNOTEKAN'ı değil

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (versiyon1.0)

^b Önceki siklusde kullanılan başlangıç dozuna oranla

^c Ön-tedavi

^d Alopesi, anoreksi ve asteni dışında

Toksosite, NCI grad 1 veya altına düşüncüye kadar yeni bir tedavi siklusüne başlanmamalıdır. Tedaviye-bağlı toksisitenin düzelmesine olanak sağlamak için tedavi 1-2 hafta geciktirilebilir. Hasta düzelmemişse, tedavinin durdurulması düşünülmelidir. Tolere edilemeyecek bir toksisite meydana gelmemesi şartıyla, hastaya klinik fayda sağladığı sürece irinotekan / 5-FU/ LV ile ilave tedavi siklusleri devam edebilir.

Tek-İlaç Doz Rejimleri

Doz Rejimleri

İrinotekan haftalık ve 3 haftalık doz rejimleri için intravenöz infüzyon olarak 90 dakika içinde uygulanmalıdır. Tek-ilaç doz rejimleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. İRİNOTEKAN’ın Tek-İlaç Rejimleri ve Doz Ayarlamaları

Haftalık Rejim ^a	1., 8., 15. ve 22. günlerde 125 mg/m ² IV 90 dakika içinde; sonra 2 hafta dinlenme		
	Başlangıç Doz & Düzenlenmiş Doz Düzeyleri ^c (mg/m ²)		
	Başlangıç Dozu	Doz Düzeyi –1	Doz Düzeyi –2
	125	100	75
Üç-Haftada-Bir Rejimi ^b	3 haftada bir 350 mg/m ² IV 90 dakika içinde ^c		
	Başlangıç Dozu & Ayarlanmış Doz Düzeyleri (mg/m ²)		
	Başlangıç Dozu	Doz Düzeyi –1	Doz Düzeyi –2
	350	300	250

^a Daha sonraki dozlar, her bir hastanın toleransına bağlı olarak, 150 mg/m² kadar yükseltilebilir veya 25-50 mg/m² düşüşler ile 50 mg/m² ye kadar azaltılabilir.

^b Daha sonraki dozlar her bir hastanın toleransına bağlı olarak, 50 mg/m² düşüşler ile 200 mg/m² ye kadar azaltılabilir.

^c Tolere edilemeyecek bir toksisite meydana gelmemesi şartıyla, hastada klinik fayda sağlandığı sürece tedaviye ilave siklüsler ile devam edilebilir.

Aşağıdaki durumların herhangi birinin bulunduğu hastalar için irinotekanın başlangıç dozunda bir doz düzeyi azaltma düşünülebilir: ≥65 yaş, daha önce pelvis/batın radyoterapisi, performans durumu 2 veya yüksek bilirubin düzeyleri. Bilirubin >2 mg/dL olan hastalar için dozlama önerilmemektedir, çünkü klinik çalışmalara bu tür hastalar dahil edilmemiştir.

Hastalara antiemetik ilaçlar ile ön-tedavi uygulanması önerilmektedir. Kolinerjik semptomlar bulunan hastalarda profilaktik veya terapötik atropin uygulaması düşünülmelidir.

Doz Ayarlamaları

Hastalar toksisite bakımından dikkatle izlenmeli ve irinotekan dozları her bir hastanın tedaviye toleransına uygun olarak düzenlenmelidir. Daha sonraki dozlar Tablo 3’de (İrinotekanın Tek-İlaç Rejimleri ve Doz Ayarlamaları) önerilen doz-düzeyleri esas alınarak, Tablo 4’de (Tek-İlaç Rejimleri için Önerilen Doz Ayarlamaları) belirtildiği şekilde ayarlanmalıdır. Tüm doz ayarlamalarında bir önceki en kötü toksisite esas alınmalıdır.

Tablo 4. Tek-İlaç Rejimleri için Önerilen Doz Ayarlamalarına

Granulosit sayısı $\geq 1500/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $\geq 100,000/\text{mm}^3$ oluncaya ve tedaviye bağlı diyare tamamen düzelinceye kadar yeni bir tedavi siklusüne başlanılmamalıdır. Tedavi ile ilgili toksisitelerin düzelmesine olanak vermek için tedavi 1-2 hafta geciktirilmelidir. Eğer hasta 2 haftalık bir gecikmeden sonra düzelmemiş ise, irinotekan tedavisinin durdurulması düşünülmelidir.			
En Kötü Toksikite NCI Grad ^b (Değer)	Bir Tedavi Siklüsü Sırasında		Tedavinin Sonraki Sikluslerinin Başlangıcında (Yeterli Düzelden Sonra), Bir Önceki Siklüsdeki Başlangıç Dozu ile Karşılaştırılmış Doz
	Haftalık	Haftalık	3 Haftada bir
Toksikite yok	Doz düzeyini idame ettirin	25 mg/m ² artışlar ile maksimum 150 mg/m ² doza kadar	Doz düzeyini idame ettirin
Nötropeni			
1 (1500-1999/mm ³)	Doz düzeyini idame ettirin	Doz düzeyini idame ettirin	Doz düzeyini idame ettirin
2 (1000-1499/mm ³)	25 mg/m ² aşağı	Doz düzeyini idame ettirin	Doz düzeyini idame ettirin
3 (500-999/mm ³)	\leq grad 2'ye düzelinceye kadar dozu atlayın, sonra 25 mg/m ² aşağıya	25 mg/m ² aşağıya	50 mg/m ² aşağıya
4 (<500/mm ³)	\leq grad 2'ye düzelinceye kadar dozu atlayın, sonra 50 mg/m ² aşağıya	50 mg/m ² aşağıya	50 mg/m ² aşağıya
Nötropenik ateş	Düzelinceye kadar dozu atlayın, düzeldiğinde 50 mg/m ²	50 mg/m ² aşağıya	50 mg/m ² aşağıya
Diğer hematolojik toksisiteler	Bir tedavi siklusü sırasında ve bunu izleyen tedavi sikluslerinin başlangıcında lökopeni, trombositopeni ve anemi için doz düzenlemelerinde de NCI toksisite kriterleri esas alınır ve yukarıda, nötropeni için önerilenler ile aynıdır.		
Diyare			
1 (2-3 feçes/gün >ön-tedavi ^c)	Doz düzeyini idame ettirin	Doz düzeyini idame ettirin	Doz düzeyini idame ettirin
2 (4-6 feçes/gün >ön-tedavi)	25 mg/m ² aşağıya	Doz düzeyini idame ettirin	Doz düzeyini idame ettirin
3 (7-9 feçes/gün >öntedavi)	\leq grad 2'ye düzelinceye kadar dozu atlayın, sonra 25 mg/m ² aşağıya	25 mg/m ² aşağıya	50 mg/m ² aşağıya
4 (≥ 10 feçes/gün >ön-tedavi)	\leq grad 2'ye düzelinceye kadar dozu atlayın, sonra 50 mg/m ² aşağıya	50 mg/m ² aşağıya	50 mg/m ² aşağıya
Diğer non-hematolojik toksisiteler^d			
1	Doz düzeyini idame ettirin	Doz düzeyini idame ettirin	Doz düzeyini idame ettirin
2	25 mg/m ² aşağıya	25 mg/m ² aşağıya	50 mg/m ² aşağıya
3	\leq grad 2'ye düzelinceye kadar dozu atlayın, sonra 25 mg/m ² aşağıya	25 mg/m ² aşağıya	50 mg/m ² aşağıya
4	\leq grad 2'ye düzelinceye kadar dozu atlayın, sonra 50 mg/m ² aşağıya	50 mg/m ² aşağıya	50 mg/m ² aşağıya

^a Tüm doz ayarlamalarında önceki en kötü toksisite esas alınmalıdır.

^b National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (versiyon 1.0)

^c Tedavi-öncesi

^d Alopesi, anoreksi ve asteni dışında.

Toksisite NCI Grad 1 veya daha iyi bir duruma düzelineceye kadar yeni bir tedavi siklusuna başlanmamalıdır. Tedaviye bağlı toksisitenin düzelmesine olanak vermek için tedavi 1-2 hafta ertelenebilir. Eğer hasta düzelmemişse, bu kombinasyon tedavinin durdurulması düşünülmelidir. Tolere edilemeyecek bir toksisite meydana gelmemesi şartıyla, hastada klinik fayda sağlandığı sürece irinotekanın ilave siklusları ile tedaviye devam edilebilir.

Hazırlama & Uygulama Önlemleri

Toksisite potansiyeli bulunan diğer antikanser ilaçlarda olduğu gibi irinotekan infüzyon solüsyonlarının hazırlanmasında dikkatli olmak gerekir. Eldiven kullanılması önerilir. İrinotekan solüsyonu deri ile temas ederse, deri hemen su ve sabun ile iyice yıkanmalıdır. İrinotekan müköz membran ile temas ederse su ile iyice yıkanmalıdır.

İnfüzyon Solüsyonlarının Hazırlanması

Flakon içeriğini partikül bakımından incelenmeli ve ilaç flakondan şırıngaya çekildikten sonra bu incelemeyi tekrarlanmalıdır.

İrinotekan enjektabl, infüzyondan önce seyreltilmelidir. İrinotekan enjektabl, %5 dekstroz (tercih edilir) veya enjektabl %0.9 sodyum klorür içinde, son konsantrasyon aralığı 0.12-2.8 mg/mL olacak şekilde seyreltilmelidir. Klinik çalışmaların büyük bir bölümünde irinotekan, 250-500 mL enjektabl %5 dekstroz içinde uygulanmıştır.

Solüsyon oda ısısında (yaklaşık 25°C) ve uygun floresan ışığında fiziksel ve kimyasal yönlerden 24 saate kadar stabildir. Enjektabl %5 dekstroz içinde seyreltilmiş ve buzdolabında (yaklaşık 2-8°C) ışıktan korunarak saklanan solüsyonlar 48 saat süreyle fiziksel ve kimyasal yönden stabildir. Enjektabl %0.9 sodyum klorür ile yapılmış karışımların buzdolabında saklanması, düşük ve tek tük görülebilen partikül insidansı nedeniyle, önerilmemektedir. İrinotekan ve irinotekan karışımlarının dondurulması ilacın presipitasyonuna neden olabilir ve bundan kaçınılmalıdır. Seyreltme sırasında mikrobiyal kontaminasyon olasılığı nedeniyle enjektabl %5 dekstroz ile hazırlanan karışımın, eğer buzdolabında tutuluyorsa (2-8°C), 24 saat içinde kullanılması önerilmektedir. Karışımların enjektabl %5 dekstroz veya enjektabl sodyum klorür ile hazırlanması durumunda, solüsyonlar oda ısısında tutulursa (15-30°C) 6 saat içinde kullanılmalıdır.

İnfüzyon solüsyonuna başka ilaçlar ilave edilmemelidir. Solüsyon ve içinde bulunduğu kap olanak verdiği sürece parenteral ilaç ürünleri uygulanmadan önce partikül madde ve renk değişikliği bakımından gözle kontrol edilmelidir.

4.3.1. Kontrendikasyonlar

İrinotekan veya ürünün bileşiminde bulunan maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, iltihaplı kronik barsak hastalıklarında, evvelce ilacın ilk kullanımı süresinde görülmüş alerji vakalarında, gebelik ve laktasyonda, ilirubin seviyesi normalin üst sınırının 1.5 katından yüksek olan hastalarda, ciddi kemik iliği yetmezliği olan hastalarda ve WHO performans statüsü 2'den büyük olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Önerileri

İrinotekan sitotoksik kemoterapi uygulaması konusunda uzman ünitelerde ve mutlaka antikanser kemoterapisi konusunda uzman bir hekimin gözetiminde uygulanmalıdır.

Diyare: İrinotekan farklı mekanizmaların neden olduğu düşünülen erken ve geç diyareyi indükleyebilir. Erken diyare (irinotekan infüzyonu sırasında veya hemen sonrasında) kolinerjik türdedir. Genellikle geçici ve nadiren şiddetlidir. Beraberinde rinit semptomları, tükürük artması, miyozis, lakrimasyon, diyaferez, yüz kızarması ve karın kramplarına neden olabilen barsak hiperperistalizi bulunabilir. Erken diyare ve diğer kolinerjik semptomlar atropin uygulaması ile önlenebilir veya hafifletilebilir.

Geç diyare (genellikle irinotekan uygulamasını izleyen 24 saatten sonra meydana gelen) uzun süreli olabildiği ve dehidratasyon, elektrolit dengesizliği veya sepsise yol açabildiği için yaşamı tehdit edebilir. Geç diyarede hemen loperamid tedavisi uygulanmalıdır. Diyareli hastalar dikkatle izlenmeli, dehidrate olurlarsa sıvı ve elektrolit replasmanı yapılmalı ve ileus, ateş veya ciddi nötropeni meydana gelirse antibiyotik destek tedavisi uygulanmalıdır. İlk tedaviden sonraki haftalık kemoterapi uygulamaları, hastalarda barsak fonksiyonu anti-diyare ilaçlarına gereksinim olmadan en az 24 saat süreyle tedavi öncesi durumuna gelinceye kadar geciktirilmelidir. Eğer evre 2, 3 veya 4 geç diyare oluşursa, irinotekanın sonraki dozları o siklus içinde azaltılmalıdır.

Nötropeni: İrinotekan tedavisi uygulanan hastalarda şiddetli nötropeniden sonra sepsis nedeniyle ölümler bildirilmiştir. Nötropenik komplikasyonlar hemen antibiyotik desteği ile kontrol altına alınmalıdır. Nötropenik ateş meydana gelir veya mutlak nötrofil sayısı $<1000/\text{mm}^3$ 'e düşerse, irinotekan tedavisi bir siklus süresi için geçici olarak durdurulmalıdır. Hastada mutlak nötrofil sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$ olunca, irinotekanın daha sonraki dozları gözlenen nötropeni düzeyine göre azaltılmalıdır.

Bir koloni-stimüle-edici faktörün (CSF) rutin uygulaması gerekli değildir; fakat doktorlar anlamlı nötropeni meydana gelen hastalarda bireysel olarak CSF kullanmayı düşünebilirler.

Aşırı duyarlılık: Şiddetli anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonları içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmüştür.

Kolit/İleus: Ülserasyon, kanama, ileus ve infeksiyon komplikasyonları bulunan kolit olguları görülmüştür. İleus meydana gelen hastalara hemen antibiyotik desteği uygulanmalıdır.

Böbrek bozukluğu/Böbrek yetmezliği: Genelde şiddetli kusma ve/veya diyare nedeniyle volüm eksikliği bulunan hastalarda olmak üzere, nadiren böbrek bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği olguları tanımlanmıştır.

Tromboemboli: İrinotekan içeren rejimlerin uygulandığı hastalarda tromboembolik olaylar görülmüş ve bu olayların spesifik nedeni saptanmamıştır.

İntravenöz uygulama: İntravenöz infüzyon esnasında ekstrasvazasyonu engellemek için özen gösterilmeli ve infüzyon bölgesi inflamasyon belirtileri bakımından izlenmelidir. Ekstrasvazasyon meydana gelirse, bölgenin steril su ile yıkanması ve buz uygulanması önerilir.

Antiemetikler ile ön-tedavi: İrinotekan emetojeniktir. Hastalara antiemetik ilaçlar ile ön tedavi uygulanması önerilir. Haftalık dozlama rejimi ile yapılan klinik çalışmalarda hastaların büyük bölümüne 10 mg deksametazon ile birlikte 5-HT3 blokeri (örneğin; ondansetron veya granisetron) gibi başka tip bir antiemetik ilaç uygulanmıştır. Antiemetik ilaçlar tedavi gününde, irinotekan uygulamasından en az 30 dakika önce uygulanmalıdır. Aynı zamanda hastalara daha sonra gerektiğinde kullanılmak üzere bir antiemetik ilaç (örneğin; proklorperazin) önerilmelidir.

Kolinerjik semptomların tedavisi: İrinotekan infüzyonu sırasında veya kısa bir süre sonra diyare, rinit, tükürük artışı, miyozis, lakrimasyon, diyaforez, yüz kızarması veya abdominal kramp meydana gelen hastalarda profilaktik veya terapötik olarak 0.25-1 mg intravenöz veya sübkütan atropin uygulaması düşünülmelidir (klinik yönden kontrendike değilse). Bu semptomların yüksek irinotekan dozları ile daha sık meydana gelmesi beklenir.

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalar: Anlamli karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda irinotekan kullanımı değerlendirilmemiştir. Karaciğer fonksiyon testleri başlangıçta ve her kür öncesi yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyonları bozuk hastalar (bilirubin düzeyi >1.0 ve $1.5 < X$ normalin üst sınırı ve transaminazlar $> 5 X$ normalin üst sınırı) daha yüksek febril nötropeni ve ağır nötropeni riski altındadır ve dikkatle gözlenmelidir. Bilirubin $>1.5 X$ normalin üst sınırı olan hastalara irinotekan uygulanmamalıdır.

Anlamli karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda irinotekan kullanımı değerlendirilmemiştir. Her iki doz rejimi ile yapılan klinik çalışmalarda irinotekan, serum bilirubin düzeyi >2.0 mg/dL veya karaciğer metastazı bulunmayanlarda transaminaz normalin üst sınırının >3 katı veya karaciğer metastazı bulunanlarda transaminaz normalin üst sınırının >5 katı olan hastalara uygulanmamıştır. Bununla beraber, haftalık doz rejimi ile yapılan klinik çalışmalarda başlangıç serum total bilirubin düzeyleri orta derecede artmış hastalarda (1.0-2.0 mg/dL) ilk siklus grade 3 veya 4 nötropeni meydana gelme ihtimali, bilirubin düzeylerinin < 1.0 mg/dL olduğu hastalara göre anlamli derecede yüksektir [%5 0.0 (19/38)'e karşılık % 17.7 (47/226); $p < 0.001$]. Gilbert's sendromu gibi bilirubinin anormal glukuronidasyonu bulunan hastalarda da irinotekan tedavisi uygulanırken miyelosupresyon riski daha yüksek olabilir. Haftalık dozlama rejimi ile yapılan çalışmalarda başlangıç bilirubin düzeyinin yüksek olması ile geç diyare riskinin artması arasında bir bağlantı saptanmamıştır.

Hastalar için bilgi: Hastalar ve hastaya bakanlar irinotekanın beklenen toksik etkileri ve özellikle bulantı, kusma, abdominal kramp, diyare ve infeksiyon gibi komplikasyonları konusunda bilgilendirilmelidir. Her hastaya loperamid bulundurması ve ilk şekilsiz veya sulu feçes epizodunda veya hasta için normalde beklenenden daha sık barsak hareketinin ilk izlenmesinde geç diyare için (genelde irinotekan uygulamasından 24 saatten daha uzun bir süre sonra meydana gelen) tedaviye başlaması söylenmelidir. Klinik çalışmalarda loperamid için kullanılmış olan bir doz rejimi şöyledir (bu doz rejimi loperamid için önerilerin normal dozların üzerindedir): geç diyarenin ilk başlangıcında 4 mg ve sonra hastada diyare en az 12 saat süreyle görülmeyinceye kadar 2 saatte bir 2 mg. Hastaya gece boyunca 4 saatte bir 4 mg loperamid uygulanabilir. Loperamid ile ön-tedavi önerilmemektedir. Diyareyi alevlendirme potansiyelleri nedeniyle laksatif özellikleri olan ilaçlar ile tedaviden kaçınılmalıdır. Hastalara herhangi bir laksatif kullanımını doktorlarına danışmaları söylenmelidir.

Hastalara aşağıdakilerden herhangi biri meydana gelirse doktor veya hemşirelerine danışmaları söylenmelidir: tedavi sırasında ilk kez diyare, siyah veya kanlı feçes, başta hafiflik hissi, baş dönmesi veya baygınlık hali gibi dehidratasyon semptomları, bulantı veya kusma nedeniyle ağızdan sıvı alamama, diyareyi 24 saat içinde kontrol altına alamama veya ateş ya da enfeksiyon.

Hastalar alopesi olasılığı konusunda uyarılmalıdır.

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

Geriatrik hastalar: Yaşları 65'in üstünde olan hastalarda geç diyare riski fazla olduğundan, bu hasta popülasyonu yakından izlenmelidir. Yaşları 70 ve üstünde olan hastalarda 3 haftada bir uygulanan doz rejimi için irinotekanın başlangıç dozu 300 mg/m² olmalıdır.

4.5. Diğer İlaçlarla Etkileşim ve Diğer Etkileşim Türleri

İrinotekanın miyelosupresyon ve diyare gibi advers etkilerinin, benzer advers etkileri bulunan diğer antineoplastik ilaçlar ile alevlenmesi beklenebilir.

Daha önce pelvis/batın radyasyonu uygulanmış olan hastalar irinotekan uygulamasının ardından artmış ciddi miyelosupresyon riski altındadır. İrinotekanın radyasyon ile eşzamanlı uygulanması yeterli şekilde araştırılmamıştır ve önerilmemektedir.

İrinotekan uygulanan hastalarda lenfositopeni bildirilmiştir ve antiemetik profilaksi olarak deksametazon uygulaması bu etkinin ortaya çıkma olasılığını artırmış olabilir. Bununla birlikte, ciddi fırsatçı enfeksiyonlar görülmemiştir ve herhangi bir komplikasyon spesifik olarak lenfositopeni ile ilişkilendirilmemiştir.

İrinotekan uygulanan hastalarda hiperglisemi de bildirilmiştir. Genelde bu, irinotekan uygulamasından önce diyabet hikayesi veya glukoz tolerans bozukluğu bulunan hastalarda görülmüştür. Bazı hastalarda antiemetik profilaksi olarak verilen deksametazonun hiperglisemiye katkıda bulunmuş olma ihtimali vardır.

Haftalık doz rejimiyle yapılan klinik çalışmalarda akatizi insidansı, proklorperazinin irinotekan ile aynı gün içinde uygulanmasında, bu ilaçların ayrı günlerde uygulanmalarına göre daha yüksektir (sırasıyla, % 8.5; 4/47 hasta ve % 1.3, 1/80 hasta). Bununla birlikte, % 8.5'lik akatizi insidansı, proklorperazinin diğer kemoterapiler için bir ön-tedavi olarak uygulaması ile bildirilen sınırlar içinde kalmaktadır.

İrinotekan tedavisi sırasında laksatif kullanımının diyare şiddeti veya insandansını artırması beklenmektedir fakat bu araştırılmamıştır.

İrinotekan tarafından indüklenen kusma ve/veya diyareye sekonder olası dehidratasyon riski göz önüne alınırsa, irinotekan uygulaması sırasında ve tabii aktif kusma veya diyare dönemlerinde diüretik kullanılmaması istenebilir.

İlaç-Laboratuvar testi etkileşimleri: İrinotekan ile laboratuvar testleri arasında bilinen herhangi bir etkileşim bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve Laktasyonda Kullanımı

Gebelik Kategorisi D'dir.

İrinotekan bir hamile kadına uygulandığı zaman fetal hasara neden olabilir. Sıçanlara 10 mg/kg intravenöz uygulamadan sonra ¹⁴C-irinotekan ile bağlantılı radioaktivite plasentayı geçer (ayrı çalışmalarda 125 mg/m² uygulanan hastalarda oluşan irinotekan Cmax ve EAA değerlerinin, sırasıyla, yaklaşık 3 ve 0.5 katını meydana getirmiştir). İntravenöz 6 mg/kg/gün irinotekanın organogenez döneminde uygulanması sıçanlarda (ayrı çalışmalarda 125 mg/m² uygulanan hastalarda oluşan irinotekan Cmax ve EAA değerlerinin, sırasıyla, yaklaşık 2 ve 0.2 katını meydana getirmiştir) ve tavşanlarda (mg/m² esasına göre insanlarda önerilen haftalık başlangıç dozunun yaklaşık yarısı) implantasyon-sonrası kayıplardaki artış ve canlı fetus sayısındaki düşüş ile nitelendirildiği üzere embriyotoksik özelliindedir. İrinotekan sıçanlarda 1.2 mg/kg/gün'ün üstündeki dozlarda (ayrı çalışmalarda 125 mg/m² uygulanan hastalarda oluşan irinotekan Cmax ve EAA değerlerinin, sırasıyla, yaklaşık 2/3 ve 1/40'ını meydana getirmiştir) ve tavşanlarda 6.0 mg/kg/gün dozlarında (mg/m² esasına göre insanlarda önerilen haftalık başlangıç dozunun yaklaşık yarısı) teratojenik özellik göstermiştir. Teratojenik etkiler çeşitli eksternal, visceral ve iskelet anormallikleri şeklindedir. Dişi sıçanlara organogenezden sonra emzirme boyunca 6 mg/kg/gün dozlarında uygulanan irinotekan yavrunun öğrenme yeteneğinde azalma ve dişi yavruların vücut ağırlıklarında azalmaya neden olmuştur.

Gebe kadınlarda irinotekan ile yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle gebelik döneminde irinotekan kullanılmamalıdır. Hamilelik döneminde irinotekan kullanılırsa veya irinotekan uygulanan dönemde hasta hamile kalırsa, hastanın fetus için olası risk bakımından değerlendirilmesi gerekir. Hamile kalma olasılığı bulunan kadınlar irinotekan tedavisi uygulanmakta iken hamile kalmamaları konusunda uyarılmalıdır.

Emziren anneler

Radioaktivite sıçan sütünde, radyoaktif işaretli irinotekanın intravenöz uygulamasından sonraki 5 dakika içinde görülmüştür ve uygulamadan 4 saat sonraki konsantrasyonu plazma konsantrasyonlarına oranla 65 kat fazla olmuştur. Birçok ilaç süte geçtiğinden ve emziren yeni doğanlarda ciddi advers reaksiyon potansiyeli bulunduğundan, irinotekan ile tedavi uygulanırken emzirmenin durdurulması önerilmektedir.

4.7. Araç ve Makina Kullanımı Üzerine Etkisi

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

4.8. İstenmeyen Etkiler

Monoterapide önerilen doz olan 350 mg/m² irinotekan ile 765 hastada ve 5FU/FA ile haftada bir (önerilen 80 mg/m²) ve iki haftada bir (önerilen doz olan 180 mg/m²) kombinasyon tedavisi alan 199 hastada tedaviyle ilişkisi mümkün ve muhtemel olan, aşağıdaki advers reaksiyonlar görülmüştür. Kombinasyon tedavisinde, istenmeyen etkilerin insidansı kullanılan kombinasyon şemasına göre değişmektedir. Genel insidans aşağıda sunulmuştur.

Geç Diyare: Diyare (uygulamadan 24 saatten daha uzun süre sonra başlayan) irinotekanın doz sınırlayıcı toksisitesidir.

Monoterapide (parantez içindeki değerler kombinasyon tedavisinde karşılaşılan değerlerdir) ağır diyare kontrolü için önerilenlere uyan hastaların % 20'sinde (% 21.6) gözlenmiştir. Değerlendirilebilir küllerde % 14 (% 7.4) oranında ağır diyare meydana gelmiştir. İlk sıvı dışkının görülme zamanı irinotekan infüzyonu sonrası ortalama 5. gündür. Nadiren psödomembranoz kolit görülmüş ve biri bakteriyolojik olarak doğrulanmıştır (C. difficile).

Bulantı ve kusma: Monoterapide bulantı ve kusma hastaların yaklaşık % 10'unda görülmüştür. Kombine tedavide bulantı ve kusma insidansı daha düşüktür (sırasıyla % 3.5 ve % 5).

Diğer gastrointestinal etkiler: Diyare ve/veya kusmaya bağlı dehidratasyon vakaları bildirilmiştir. İrinotekan ve/veya loperamid tedavisine bağlı konstipasyon, monoterapide hastaların % 10'unda, kombinasyon tedavisinde hastaların % 3'ünde meydana gelmiştir. Çok az vakada barsak obstrüksiyonu, ileus ve gastrointestinal hemorajiler bildirilmiştir. Nadiren intestinal perforasyon bildirilmiştir. Diğer etkiler anoreksi, abdominal ağrı ve mukozittir.

Hematoloji: Nötropeni doz sınırlayıcı toksisitedir. Monoterapide (parantez içindeki değerler kombinasyon tedavisinde karşılaşılan değerlerdir) nötropeni hastaların % 78.7'sinde (% 79.5) gözlenmiş ve hastaların % 22.6'sında (% 8.7) ağır olmuştur (nötrofil sayısı < 500 hücre/mm³). Değerlendirilebilir küllerde hastaların % 18'inde (% 20) nötrofil sayısı 1000 hücre/mm³'ün altında, bunların arasında % 7.6 (% 2.6) hastada ise nötrofil sayısı <500 hücre/mm³ 'dür. Nötropeni reversibl olup, kümülatif değildir. En alt değere inmek için geçen süre 8 gündür ve monoterapide 22 gün, kombinasyon tedavisinde 7-8 gün sonra tam iyileşme görülmektedir.

Monoterapide (parantez içindeki değerler kombinasyon tedavisinde karşılaşılan değerlerdir) ağır nötropeni ile birlikte ateş hastaların % 6.2'sinde (% 5) ve küllerin % 1.7'sinde (% 1.3) görülmüştür. İnfeksiyöz ataklar hastaların yaklaşık % 10.3'ünde (% 4.5) meydana gelmiştir (monoterapide ve kombinasyon tedavisinde küllerin sırasıyla % 2.5'i ve % 1.3'ü). Bunların % 5.3'ünde (% 2) (monoterapide ve kombinasyon tedavisinde küllerin sırasıyla % 1.1'i ve % 0.5'i) beraberinde ağır nötropeni de bulunmaktadır ve 2 vaka fatal sonuçlanmıştır.

Monoterapide anemi, hastalarının % 58.7'sinde bildirilmiştir (% 8 hemoglobin < 8 g/dL, % 0.9 hemoglobin < 6.5 g/dL). Kombinasyon tedavisinde anemi hastaların % 96.5'inde bildirilmiştir (% 3 hemoglobin <8 g/dL).

Monoterapide (parantez içindeki değerler kombinasyon tedavisinde karşılaşılan değerlerdir) trombositopeni (< 100 000 hücre/mm³), hastaların % 7.4'ünde (% 30.3) ve küllerin % 1.8'inde (% 20.4) gözlenmiştir. Bunlardan hastaların % 0.9'unda ve küllerin % 0.2'sinde trombosit sayısı ≤ 50 000 hücre/mm³ dür Hemen hemen tüm hastalar 22. günde düzelmişlerdir. Kombinasyon tedavisinde ağır trombositopeni ile karşılaşılmamıştır (<50 000 hücre/mm³).

Bir vakada antiplatelet antikorların bulunduğu trombositopeni pazarlama sonrası deneyim olarak bildirilmiştir.

Akut kolinerjik sendrom: Ağır geçici akut kolinerjik sendrom monoterapi alan hastaların % 9'unda, kombinasyon tedavisi alan hastaların sadece % 1.5'inde görülmüştür. En önemli belirtileri erken diyare ve abdominal kramplar, konjunktivit, rinit, hipotansiyon, vazodilatasyon, terleme, titreme, kırıklık, baş dönmesi, görme bozuklukları, lakrimasyon, miyozis ve salivasyon artışı gibi çeşitli semptomlar olup irinotekan infüzyonundan sonraki 24 saat içinde meydana gelmektedir. Bu semptomlar atropin uygulanmasıyla kaybolmaktadır.

Diğer etkiler: Dispne, müsküler kramplar ve parestezi gibi erken etkiler bildirilmiştir. Asteni, monoterapi alan hastaların % 10'undan azında, kombinasyon tedavisi alan hastaların % 6.5'inde ağır olmuştur. Bu etkilerin, irinotekan ile nedensel ilişkisi henüz açıklığa kavuşmamıştır. Alopesi çok sık ve reversibldir. İnfeksiyon olmadan ve beraberinde ağır nötropenin eşlik etmediği ateş monoterapi alan hastaların % 12'sinde, kombinasyon tedavisi alan hastaların sadece % 7.5'inde görülmüştür. Hafif kütanöz reaksiyonlar, alerji ve infeksiyon yerinde reaksiyon sık olmamakla beraber, bildirilmiştir.

Laboratuvar Testleri: Monoterapide transaminazlar, alkalen fosfataz ve bilirubin serum seviyelerinde hafiften orta/ şiddetliye kadar geçici artış, hastaların sırasıyla % 9.2, % 8.1 ve % 1.8'inde görülmüştür. Bu vakalarda progresif karaciğer metastazı yoktur.

Serum kreatinin düzeyinde geçici ve hafiften orta şiddetliye artış, hastaların % 7.3'ünde görülmüştür.

Kombinasyon tedavisinde; SGPT, SGOT, alkalen fosfotaz veya bilirubin seviyelerinde geçici artış (derece 1 ve 2), hastaların sırasıyla % 18.9'unda, % 12.0'sinde, % 10.7'sinde ve % 11.5'inde görülmüştür. Bu vakalarda progresif karaciğer metastazı yoktur.

Geçici derece 3 hastaların sırasıyla % 0.5'inde, % 1'inde, % 0'ında ve % 0.5'inde görülmüş olup, derece 4 görülmemiştir.

İlk seçenek kombinasyon tedavisi: Metastatik kolorektal kanser bulunan toplam 955 hastaya irinotekan ile 5-FU/LV kombinasyonu, sadece 5-FU/LV veya tek başına irinotekan önerilen doz rejimlerinde uygulanmıştır. İki faz 3 çalışmasında 370 hastaya irinotekan ile 5-FU/LV kombinasyonu, 362 hastaya sadece 5-FU/LV ve 223 hastaya tek başına irinotekan uygulanmıştır.

Çalışma 1'de 49 hasta (% 7.3) son çalışma tedavisinin 30 günü içinde ölmüştür: bunlardan 21'ine (% 9.3) irinotekan ile 5-FU/LV kombinasyonu, 15'ine (% 6.8) sadece 5-FU/LV ve 13'üne (% 5.8) tek başına irinotekan uygulanmıştır. Tedavi ile bağlantılı olma potansiyeli bulunan ölümler irinotekan ile 5-FU/LV kombinasyonu uygulanan 2 (% 0.9) hastada (2 nötropenik ateş/sepsis), sadece 5-FU/LV uygulanan 3 (% 1.4) hastada (1 nötropenik ateş/sepsis, 1 trombositopeni nedeniyle MSS kanaması, 1 bilinmeyen) ve tek başına irinotekan uygulanan 2 (% 0.9) hastada (2 nötropenik ateş) meydana gelmiştir. Birinci çalışma tedavisinin ilk 60 günü içinde herhangi bir nedenle ölüm irinotekan ile 5-FU/LV kombinasyonu uygulanan 15 (% 6.7), sadece 5-FU/LV uygulanan 16 (% 7.3) ve tek başına irinotekan uygulanan 15 (% 6.7) hastada meydana gelmiştir. Advers olaylar nedeniyle durdurmalar irinotekan ile 5-FU/LV uygulanan 17 (% 7.6), sadece 5-FU/LV uygulanan 14 (% 6.4) ve sadece irinotekan uygulanan 26 (% 11.7) hastada görülmüştür.

Çalışma 2’de 10 hasta (% 3.5) son çalışma tedavisinin 30 günü içinde ölmüştür: bunlardan 6’sına irinotekan ile 5-FU/LV kombinasyonu ve 4’üne (% 2.8) sadece 5-FU/LV uygulanmıştır. Tedavi ile bağlantılı olma potansiyeli bulunan bir ölüm (% 0.7, nötrojenik sepsis) irinotekan ile 5-FU/LV kombinasyonu verilen bir hastada meydana gelmiştir. Birinci çalışma tedavisinin ilk 60 günü içinde herhangi bir nedenle ölüm irinotekan ile 5-FU/LV kombinasyonu uygulanan 3 (% 2.1) ve sadece 5-FU/LV uygulanan 2 (% 1.4) hastada bildirilmiştir. Advers olaylar nedeniyle durdurmalar irinotekan ile 5-FU/LV kombinasyonu uygulanan 9 (% 6.2) ve sadece 5-FU/LV uygulanan 1 (% 0.7) hastada bildirilmiştir.

İrinotekan bazlı tedavi uygulanan hastalar için klinik yönden en anlamlı advers olaylar diyare, bulantı, kusma, nötrojeni ve alopesi olmuştur. 5-FU/LV uygulanan hastalar için klinik yönden en anlamlı advers olaylar diyare, nötrojeni, nötrojenik ateş ve mukozit olmuştur. Çalışma 1’de grad 4 nötrojeni, nötrojenik ateş (grad 2 ateş ve grad 4 nötrojeni olarak tanımlanan) ve mukozit haftalık irinotekan/5-FU/LV uygulaması ile 5-FU/LV’nin aylık uygulamasına göre daha az sık görülmüştür.

Tablo 5 ve 6’da, sırasıyla, Çalışma 1 ve 2 de bildirilen klinik yönden önemli advers olaylar sıralanmıştır.

Tablo 5. Çalışma 1: Kombinasyon Tedavilerinde İlişkili Advers Olaylar Görülen Hastaların Yüzdesi (%)^a

Çalışma 1						
Advers Olay	İrinotekan + Bolus 5-FU/LV haftalık x 4 6 haftada bir N=225		Bolus 5-FU/LV günlük x 5 4 haftada bir N=219		İrinotekan haftalık x 4 6 haftada bir N=223	
	Grad 1-4	Grad 3&4	Grad 1-4	Grad3&4	Grad 1-4	Grad 3&4
Toplam Advers Olaylar	100	53.3	100	45.7	99.6	45.7
Gastrointestinal						
Diyare						
geç	84.9	22.7	69.4	13.2	83.0	31.0
grad 3	--	15.1	--	5.9	--	18.4
grad 4	--	7.6	--	7.3	--	12.6
erken	45.8	4.9	31.5	1.4	43.0	6.7
Bulantı	79.1	15.6	67.6	8.2	81.6	16.1
Abdominal ağrı	63.1	14.6	50.2	11.5	67.7	13.0
Kusma	60.4	9.7	46.1	4.1	62.8	12.1
Anoreksi	34.2	5.8	42.0	3.7	43.9	7.2
Konstipasyon	41.3	3.1	31.5	1.8	32.3	0.4
Mukozit	32.4	2.2	76.3	16.9	29.6	2.2
Hematolojik						
Nötropeni	96.9	53.8	98.6	66.7	96.4	31.4
grad 3	--	29.8	--	23.7	--	19.3
grad 4	--	24.0	--	42.5	--	12.1
Lökopeni	96.9	37.8	98.6	23.3	96.4	21.5
Anemi	96.9	8.4	98.6	5.5	96.9	4.5
Nötropenik ateş	--	7.1	--	14.6	--	5.8
Trombositopeni	96.0	2.6	98.6	2.7	96.0	1.7
Nötropenik infeksiyon	--	1.8	--	0	--	2.2
Vücut Tüm Olarak						
Asteni	70.2	19.5	64.4	11.9	69.1	13.9
Ağrı	30.7	3.1	26.9	3.6	22.9	2.2
Ateş	42.2	1.7	32.4	3.6	43.5	0.4
İnfeksiyon	22.2	0	16.0	1.4	13.9	0.4
Metabolik ve beslenme						
Biliribinde artış	87.6	7.1	92.2	8.2	83.9	7.2
Dermatolojik						
Eksfoliyatif dermatit	0.9	0	3.2	0.5	0	0
Döküntü	19.1	0	26.5	0.9	14.3	0.4
Alopesi ^b	43.1	--	26.5	--	46.1	--
Solunum sistemi						
Dispne	27.6	6.3	16.0	0.5	22.0	2.2
Öksürük	26.7	1.3	18.3	0	20.2	0.4
Pnömoni	6.2	2.7	1.4	1.0	3.6	1.3
Nörolojik						
Sersemlik	23.1	1.3	16.4	0	21.1	1.8
Somnolans	12.4	1.8	4.6	1.8	9.4	1.3
Konfüzyon	7.1	1.8	4.1	0	2.7	0
Kardiyovasküler						
Vazodilatasyon	9.3	0.9	5.0	0	9.0	0
Hipotansiyon	5.8	1.3	2.3	0.5	5.8	1.7
Tromboembolik olay ^c	9.3	--	11.4	--	5.4	--

^aAdvers olayların şiddetinde NCI CTC (versiyon 1.0) esas alınmıştır.

^bTotal saç kaybı=Grad 2

^cAnjina pectoris, arteriyel tromboz, serebral infarktüs, serebrovasküler aksidan, derin trombofilebit, emboli alt ekstremitede, kardiyak arrest, miyokard infarktüs, miyokardiyal iskemi, periferik vasküler hastalık, pulmoner emboli, ani ölüm, trombofilebit, tromboz ve vasküler hastalığı kapsar.

Tablo 6. Kombinasyon Tedavilerde Klinik Olarak İlişkili Advers Olaylar Görülen Hastaların Yüzdesi(%)^a

Çalışma 2				
Advers Olaylar	İrinotekan+ 5-FU/LV İnfüzyon 1. ve 2. gün 2 haftada bir N=145		5-FU/LV İnfüzyon 1. ve 2. gün 2 haftada bir N=143	
	Grad 1-4	Grad 3&4	Grad 1-4	Grad 3&4
Toplam Advers Olaylar	100	72.4	100	39.2
Gastrointestinal				
Diyare				
geç	72.4	14.4	44.8	6.3
grad 3	--	10.3	--	4.2
grad 4	--	4.1	--	2.1
Kolinerjik sendrom ^b	28.3	1.4	0.7	0
Bulantı	66.9	2.1	55.2	3.5
Abdominal ağrı	17.2	2.1	16.8	0.7
Kusma	44.8	3.5	32.2	2.8
Anoreksi	35.2	2.1	18.9	0.7
Konstipasyon	30.3	0.7	25.2	1.4
Mukozit	40.0	4.1	28.7	2.8
Hematolojik				
Nötropeni	82.5	46.2	47.9	13.4
grad 3	--	36.4	--	12.7
grad 4	--	9.8	--	0.7
Lökopeni	81.3	17.4	42.0	3.5
Anemi	97.2	2.1	90.9	2.1
Nötropenik ateş	--	3.4	--	0.7
Trombositopeni	32.6	0	32.2	0
Nötropenik infeksiyon	--	2.1	--	0
Vücut Tüm Olarak				
Asteni	57.9	9.0	48.3	4.2
Ağrı	64.1	9.7	61.5	8.4
Ateş	22.1	0.7	25.9	0.7
İnfeksiyon	35.9	7.6	33.6	3.5
Metabolik ve beslenme				
Biliribinde artış	19.1	3.5	35.9	10.6
El ve ayak sendromu	10.3	0.7	12.6	0.7
Kütanöz işaretler	17.2	0.7	20.3	0
Alopesi ^c	56.6	--	16.8	--
Solunum sistemi				
Dispne	9.7	1.4	4.9	0
Kardiyovasküler				
Hipotansiyon	3.4	1.4	0.7	0
Tromboembolik olay ^d	11.7	--	5.6	--

^a Olayların şiddetinde NCI CTC (versiyon 1.0) baz alınmıştır.

^b Rinit, tükürük artışı, miyozis, lakrimasyon, diyforez, yüz kızarması, abdominal kramp veya diyareyi kapsar (irinotekan infüzyonu sırasında veya hemen sonrasında meydana gelen).

^c Tam saç kaybı: Grad 2.

^d Anjina pektoris, arteryal tromboz, serebral infarktüs, serebrovasküler aksidan, derin trombofilebit, alt ekstremitte embolisi, kardiyak arrest, miyokard infarktüsü, miyokard iskemisi, periferik vasküler hastalık, pulmoner emboli, ani ölüm, trombofilebit, tromboz ve vasküler hastalığı kapsar.

İkinci seçenek monoterapi: *Haftalık doz rejimi-* Üç klinik çalışmada, metastatik kolon veya rektum karsinoması, 5-FU bazlı tedaviden sonra tekrarlayan veya ilerleyen 304 hastaya irinotekan uygulanmıştır. Hastaların 17'si irinotekan uygulamasından sonraki 30 gün içinde ölmüştür; beş olguda (% 1.6; 5/304) ölümler potansiyel olarak ilaç ile bağlantılıdır. Bu beş hastada irinotekana bağlı çeşitli medikal olaylar meydana gelmiştir. Bu hastalardan birisi ateşsiz nötropenik sepsis nedeniyle ölmüştür. Nötropenik ateş diğer 9 hastada (% 3.0) meydana gelmiş ve bu hastalar destek tedavisi ile iyileşmiştir.

Bu 304 hastanın 119'u (% 39.1) advers olaylar nedeniyle toplam 156 kez hastaneye yatırılmış; 81 hasta (% 26.6) irinotekan uygulaması ile bağlantılı olduğu düşünülen olaylar nedeniyle hastaneye yatırılmıştır. İlaç ile bağlantılı hastaneye yatırma nedenlerinden başlıcası bulantı ve/veya kusma ile birlikte veya yalnız diyare (% 18.4); diyare ve/veya ateş ile birlikte veya yalnız nötropeni/lökopeni (% 8.2) ve bulantı ve/veya kusma (% 4.9) dır.

Tedavinin ilk siklüsü sırasında ve sonraki siklüslerde, irinotekan dozunda ayarlama yapılırken hastanın bireysel toleransı esas alınmıştır. Çalışmalara 125 mg/m² başlangıç dozunda başlayan hastaların % 67'sinde irinotekanın en az bir siklüsünün ilk dozu azaltılmıştır. 125 mg/m² doz düzeyinde başlatılan siklüslerin %32'sinde siklüs-içi doz azaltması yapılmıştı. Doz azaltmaları için en yaygın neden geç diyare, nötropeni ve lökopeni olmuştur. Onüç hastada (% 4.3) irinotekan tedavisi, advers olaylar nedeniyle durdurulmuştur. Tablo 7'deki advers olaylar için haftalık doz rejiminin değerlendirildiği 3 klinik çalışmaya dahil edilen 304 hastada meydana gelenler esas alınmıştır.

Tablo 7. Metastatik Kolon veya Rektum Karsinoması Bulunan ve Daha Önce Tedavi Uygulanmış Olan 304 Hastanın >%10'unda Meydana Gelen Advers Olaylar^a

Vücut Sistemi & Olay	Bildirilen Hastaların Yüzdesi	
	NCI Grad 1-4	NCI Grad 3 & 4
Gastrointestinal		
Diyare (geç) ^b	88	31
7-9 feçes/gün (grad 3)	--	(16)
≥10 feçes/gün (grad 4)	--	(14)
Bulantı	86	17
Kusma	67	12
Anoreksi	55	6
Diyare (erken) ^c	51	8
Konstipasyon	30	2
Şişkinlik	12	0
Stomatit	12	1
Dispepsi	10	0
Hematolojik		
Lökopeni	63	28
Anemi	60	7
Nötropeni	54	26
500 ile <1000/mm ³ (Grad 3)	--	(15)
<500/mm ³ (Grad 4)	--	(15)
Vücut Tüm Olarak		
Asteni	76	12
Abdominal kramp/ağrı	57	16
Ateş	45	1
Ağrı	24	2
Baş ağrısı	17	1
Sırt ağrısı	14	2
Titreme	14	0
Minör infeksiyon ^d	14	0
Ödem	10	1
Batında genişleme	10	0
Metabolik ve Beslenme		
Vücut ağırlığında azalma	30	1
Dehidratasyon	15	4
Alkalın fosfatazda yükselme	13	4
SGOT' da yükselme	10	1
Dermatolojik		
Alopesi	60	uygulanamaz ^e
Terleme	16	0
Döküntü	13	1
Solunum Sistemi		
Dispne	22	4
Öksürükte artış	17	0
Rinit	16	0
Nörolojik		
Uykusuzluk	19	0
Sersemlik	15	0
Kardiyovasküler		
Vazodilastasyon (yüz ve boyunda kızarıklık)	11	0

^a Advers olayların ciddiyet derecesi için NCI CTC (versiyon 1.0) esas alınmıştır.

^b İrinotekan uygulamasından >24 saat sonra meydana gelmiştir.

^c İrinotekan uygulamasından ≤ 24 saat sonra meydana gelmiştir.

^d Başlıca üst solunum yolu infeksiyonları

^e Uygulanamaz; tam saç kaybı: NCI grad 2

Üç haftalık doz rejimi- İki faz 3 çalışmasına, önceki 5-FU tedavisinden sonra metastatik kolorektal kanserin tekrarladığı veya ilerlediği toplam 535 hasta katılmıştır. 316 hastaya irinotekan, 129 hastaya 5-FU ve 90 hastaya en iyi destek tedavisi uygulanmıştır. İrinotekan uygulanan hastalardan 11'i (% 3.5) tedavinin 30 günü içinde ölmüştür. Üç olguda (% 1, 3/316) ölümler potansiyel olarak irinotekan tedavisi ile bağlantılıdır ve bunlara sırasıyla nötropenik infeksiyon, grad 4 diyare ve asteninin neden olduğu düşünülmüştür. 5-FU tedavisi uygulanan bir hasta (% 0.8, 1/129) tedavinin 30 günü içinde ölmüş ve buna grad 4 diyarenin neden olduğu düşünülmüştür.

Ciddi advers olaylar nedeniyle hastaneye yatma (çalışma ilacı ile bağlantılı olan veya olmayan) irinotekan uygulanan hastaların % 60 (188/316), en iyi destek tedavisi uygulananların % 63 (57/90) ve 5-FU bazlı tedavi uygulananların da % 39'unda (50/129) en az bir kez meydana gelmiştir. İrinotekan uygulanan hastaların % 8 ve 5-FU bazlı tedavi uygulananların % 7'sinde advers olaylar nedeniyle tedavi durdurulmuştur.

İrinotekan uygulanan 316 hastada klinik yönden en anlamlı advers olaylar (tüm gradlar, 1-4) diyare (% 84), alopesi (% 72), kusma (% 62), kolinerjik semptomlar (% 47) ve nötropeni (% 30) olmuştur. Tablo 8'de, 3 haftalık doz rejiminin değerlendirildiği 2 klinik çalışmanın tüm tedavi kollarına alınmış hastalarda bildirilen grad 3 ve 4 advers olaylar sıralanmıştır.

Tablo 8. Üç Haftada bir İrinotekan Tedavisinin Karşılaştırıldığı Çalışmalarda Grad 3 & 4 Advers Olaylar Meydana Gelen Hastaların Yüzdesi^a

Advers Olay	Çalışma 1		Çalışma 2	
	İrinotekan N=189	EİDT ^b N=90	İrinotekan N=127	5-FU N=129
Toplam Grade 3 & 4 Advers Olaylar	79	67	69	54
Gastrointestinal				
Diyare	22	6	22	11
Kusma	14	8	14	5
Bulantı	14	3	11	4
Abdominal ağrı	14	16	9	8
Konstipasyon	10	8	8	6
Anoreksi	5	7	6	4
Mukozit	2	1	2	5
Hematolojik				
Lökopeni/Nötropeni	22	0	14	2
Anemi	7	6	6	3
Hemoraji	5	3	1	3
Trombositopeni	1	0	4	2
İnfeksiyon				
Grad 3/4 nötropeni olmadan	8	3	1	4
Grad 3/4 nötropeni ile	1	0	2	0
Ateş				
Grad 3/4 nötropeni olmadan	2	1	2	0
Grad 3/4 nötropeni ile	2	0	4	2
Vücut Tüm Olarak				
Ağrı	19	22	17	13
Asteni	15	19	13	12

Metabolik ve Beslenme				
Hepatik ^c	9	7	9	6
Dermatolojik				
El ve ayak sendromu	0	0	0	5
Kütanöz işaretler ^d	2	0	1	3
Solunum^e	10	8	5	7
Nörolojik^f	12	13	9	4
Kardiyovasküler^g	9	3	4	2
Diğer^h	32	28	12	14

^a Advers olayların ciddiyet derecesi için NCI CTC (versiyon 1.0) esas alınmıştır.

^b EİDT; en iyi destek tedavisi

^c Hepatik; asit ve sarılık gibi olayları kapsar.

^d Kütanöz işaretler; döküntü gibi olayları kapsar.

^e Solunum; dispne ve öksürük gibi olayları kapsar.

^f Nörolojik; somnolans gibi olayları kapsar.

^g Kardiyovasküler; disaritmiler, iskemi ve mekanik kalp fonksiyonu bozukluğu gibi olayları kapsar.

^h Diğerleri; kaza yaralanmaları, hepatomegali, senkop, vertigo ve kilo kaybı gibi olayları kapsar.

Tüm Advers Olayların Derlenmesi

Gastrointestinal: Bulantı, kusma ve diyare, irinotekan tedavisini izleyen yaygın advers olaylardır ve ciddi derecede olabilir. Bulantı ve kusma, genellikle irinotekan infüzyonu sırasında veya kısa bir süre sonrasında meydana gelmektedir. Üç haftalık doz rejiminin test edildiği klinik çalışmalarda geç diyare başlamasına kadar olan medyan süre irinotekan infüzyonundan sonra 5 gündür. Haftalık doz rejiminin değerlendirildiği klinik çalışmalarda geç diyarenin başlamasına kadar olan medyan süre irinotekan uygulamasını izleyen 11 gündür. Tedaviye 125-mg/m² haftalık doz ile başlanan hastalarda herhangi bir grad geç diyareye kadar olan medyan süre 3 gündür. Haftalık 125-mg/m² doz tedavisi uygulanan ve grad 3 veya 4 geç diyare meydana gelen hastalarda tüm diyare epizodunun medyan süresi 7 gün olmuştur. Tedaviye 125 mg/m² ile başlanan hastalarda grad 3 veya 4 geç diyare sıklığı, haftalık başlangıç dozu olarak 100-mg/m² uygulanan hastalara göre biraz daha yüksek olmuştur [% 34 (65/193)'e karşılık % 23 (24/1021); p=0.08].

Grad 3 ve 4 diyarenin yaşa göre sıklığı ≥65 yaş olan hastalarda <65 yaş olanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti [% 40 (53/133)'e karşılık % 23 (40/171); p=0.002].

Haftalık doz tedavisi ile yapılan bir çalışmada grad 3 ve 4 geç diyarenin erkek hastalardaki sıklığı kadınlara oranla anlamlı derecede yüksektir [% 43 (25/58)'e karşılık % 16 (5/32); p=0.01]; fakat haftalık doz tedavi rejiminin uygulandığı diğer 2 çalışmada grad 3 ve 4 diyare sıklığında cinsiyet yönünden farklılık bulunmamıştır. İrinotekan uygulamasına bağlı olarak, bazen gastrointestinal kanama ile birlikte olmak üzere, kolon ülserasyonu görülmüştür.

Hematolojik: İrinotekan yaygın olarak nötropeni, lökopeni (lenfositopeni dahil) ve anemiye neden olmuştur. Ciddi trombositopeni yaygın değildir. Haftalık uygulama çalışmalarında değerlendirildiğinde, daha önce pelvik/abdominal radyasyon uygulanmış hastalarda grad 3 ve 4 nötropeni sıklığının bu tür radyasyon uygulanmamış olanlara göre anlamlı derecede yüksektir [% 48 (13/27)'e karşılık % 24 (67/277); p=0.04]. Aynı çalışmalarda başlangıç serum total bilirubin düzeyleri 1.0 mg/dL veya üstünde olan hastalarda, ilk siklüs grad 3 veya 4 nötropeni meydana gelme olasılığının, bilirubin düzeyleri 1.0 mg/dL'nin altında olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür [% 50 (19/38)'e karşılık % 18 (47/266); p<0.001]. Grad 3 ve 4 nötropeni sıklığında yaş veya cinsiyete göre herhangi bir anlamlı fark bulunmamıştır. Haftalık doz rejiminin değerlendirildiği klinik çalışmalarda nötropenik ateş (eşzamanlı NCI grad 4 nötropeni ve grad 2 veya üstünde ateş) hastaların %3'ünde meydana gelmiştir; nötropeni tedavisi için hastaların %6'sına G-CSF uygulanmıştır. Haftalık tedavi uygulanan hastaların %7'sinde NCI grad 3 veya 4 anemi bildirilmiştir; bu çalışmalardaki hastaların %10'una kan transfüzyonları yapılmıştır.

Tüm vücut: Asteni, ateş ve abdominal ağrı genellikle bu tipteki en yaygın olaylardır.

Kolinerjik semptomlar: Hastalarda şu kolinerjik semptomları bulunabilir: rinit, tükürük artışı, miyozis, lakrimasyon, diyforez, yüz kızarması, batın krampları ve erken diyareye neden olabilen intestinal hiperperistalsis. Bu semptomlar meydana gelirse, ilaç infüzyonu sırasında veya hemen sonrasında görülmektedir. Bunların irinotekan ana bileşiğinin antikolinesteraz aktivitesi ile bağlantılı olduğu düşünülmekte ve yüksek irinotekan dozları ile daha sık meydana gelmesi beklenmektedir.

Hepatik: Haftalık doz rejiminin değerlendirildiği çalışmalarda hastaların % 10'undan azında NCI grad 3 veya 4 karaciğer enzim anormallikleri görülmüştür. Bu olaylar tipik olarak bilinen hepatik metastazları bulunan hastalarda meydana gelmiştir.

Dermatolojik: İrinotekan tedavisi sırasında alopesi bildirilmiştir. Aynı zamanda döküntü de bildirilmiş, fakat tedavinin durdurulmasına neden olmamıştır.

Solunum: Ciddi pulmoner olaylar nadirdir. Haftalık doz rejiminin değerlendirildiği klinik çalışmalarda hastaların % 4'ünde NCI grad 3 veya 4 dispne bildirilmiştir. Dispne bulunan hastaların yarısından fazlasında akciğer metastazları vardır. Bu hastalarda malign pulmoner hastalık veya önceden bulunan başka bir akciğer hastalığının dispneye ne derecede katkıda bulunmuş olabileceği bilinmemektedir.

Nörolojik: Uykusuzluk ve sersemlik meydana gelebilir fakat genelde direkt olarak irinotekan uygulaması ile bağlantılı olduğu düşünülmemektedir. Sersemlik bazen, dehidratasyon bulunan hastalarda ortostatik hipotansiyonun semptomatik kanıtını temsil ediyor olabilir.

Kardiyovasküler: İrinotekan uygulaması sırasında vazodilatasyon (yüz kızarması) meydana gelebilir. Bradikardi de meydana gelebilir, fakat girişim gerektirmemiştir. Bu etkilere bazen irinotekan infüzyonu sırasında veya hemen sonrasında görülen kolinerjik sendromun neden olduğu düşünülmektedir. İrinotekan uygulanan hastalarda tromboembolik olaylar görülmüş ancak bu olayların spesifik nedeni saptanmamıştır.

Pazarlama sonrası deneyim

İrinotekanın pazarlama sonrası klinik uygulamaları sırasında tanımlanan olaylar; kanama, ileus, infeksiyon veya ülserasyon komplikasyonlarına gidebilen nadir kolit olgularıdır. Genelde gastrointestinal toksisiteler nedeniyle hacim eksikliği bulunan ve/veya infeksiyon oluşan hastalarda nadiren böbrek bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği olguları bildirilmiştir.

Aynı zamanda ciddi anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonları içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları da görülmüştür.

4.9. Doz Aşımı ve Doz Aşımında Alınacak Önlemler

ABD'deki faz 1 çalışmalarında çeşitli kanserlerin bulunduğu hastalara irinotekan'ın 345 mg/m² ye varan tek dozları uygulanmıştır. ABD-dışı çalışmalarda irinotekan'ın 750 mg/m² ye varan tek dozları uygulanmıştır. Bu hastalardaki advers olaylar, önerilen doz ve rejimlerde bildirilenlerle benzer bulunmuştur. İrinotekanın doz aşımı için bilinen bir antidot bulunmamaktadır. Diyarenin neden olduğu dehidratasyonu önlemek ve herhangi bir infeksiyöz komplikasyonu tedavi etmek için maksimum destek tedavisi uygulanmalıdır.

5. Farmakolojik Bilgiler

5.1. Farmakodinamik Özellikler

İrinotekan bir kamptotesin türevi bir antineoplastik ve immunosupresif ilaçtır. Kamptotesinler spesifik olarak topoizomerez I enzimi ile etkileşir ve bu da DNA da geri dönüşümlü tek iplik kırıklarını indükleyerek torsiyonel gerilimi azaltır.

İrinotekan ve aktif metaboliti SN-38 topoizomerez I-DNA kompleksine bağlanmakta ve böylece tek-iplik kırılmalarının tekrar bağlanmasını önlemektedir. Güncel araştırmalarda irinotekanın sitotoksitesine DNA sentezi sırasında meydana gelen çift-iplikli DNA hasarının neden olduğu düşünülmektedir. Bu zarar topoizomerez I-DNA ile irinotekan ya da SN-38 tarafından oluşturulan üçlü kompleks ile replikasyon enzimleri etkileştiğinde oluşmaktadır. Memeli hücreleri bu çift-iplik kırılmalarını etkin bir şekilde tamir edememektedir.

İrinotekan, lipofilik özellikteki metabolit SN-38'in suda çözünen bir ön maddesi olarak görev yapar. Kamptotesin yapısı ve dipiperidino yan halkası arasındaki karbamat bağının karboksilesteraz tarafından parçalanması sonucunda irinotekandan, SN-38 oluşmaktadır. SN-38, insan ve kemirici tümör hücre serilerinden saflaştırılmış topoizomerez I inhibitörü olarak irinotekandan yaklaşık 1000 kat daha güçlüdür. *In vitro* sitotoksitesite testlerinde SN-38'in gücü irinotekana göre 2-2000 kat daha fazla bulunmuştur. Bununla beraber, SN-38 için plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan (EAA) değerleri irinotekan değerlerinin %2-8'i kadardır ve SN-38 plazma proteinlerine % 95 oranında bağlı olmasına karşılık irinotekan plazma proteinlerine yaklaşık % 50 oranında bağlıdır. Bu nedenle, SN-38'in irinotekanın etkinliğine tam katkısı bilinmemektedir. Hem irinotekan ve hem de SN-38 bir aktif lakton formunda ve bir de inaktif olan hidroksi asit anyon formunda bulunmaktadır. Bu iki form arasında pH'ya bağımlı bir denge bulunmaktadır. Asidik pH'da lakton oluşumu artarken, daha bazik pH'da hidroksi asit anyon oluşumu artmaktadır.

İrinotekan uygulaması kemirici kaynaklı kanser bulunan farelerde ve çeşitli histolojik tiplerdeki insan karsinoma ksenogreftlerinde antitümör etkinlik göstermiştir.

In vitro, irinotekan ve SN-38, P-glikoprotein MDR tarafından önemli şekilde tanınmamıştır ve doksorubisin ve vinblastine dirençli hücre dizilerine karşı sitostatik aktivite gösterir.

Ayrıca irinotekan *in vivo* olarak mürin tümör modelleri (PO3 pankreatik duktal adenokarsinom, MA16/C meme adenokarsinomu, C38 ve C51 kolon adenokarsinomu) ve insan ksenogreftleri (Co-4 kolon adenokarsinomu, Mx-1 meme adenokarsinomu, ST-15 ve SC-16 gastrik adenokarsinomu) üzerinde antitümör aktivite gösterir. İrinotekan, P-glikoprotein MDR (vinkristin ve doksorubisine dirençli P388 lösemi) gösteren tümörler üzerinde de etkilidir.

İrinotekanın antitümör aktivitesinin yanında en önemli farmakolojik aktivitesi antikolinesteraz inhibisyonudur.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

İnsanlarda intravenöz irinotekan infüzyonundan sonra irinotekan plazma konsantrasyonları multi-eksponansiyel şekilde azalır ve ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6-12 saattir. Aktif metabolit SN-38'in ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 10-20 saattir. Lakton ve hidroksi asit formlar dengede olduğundan, irinotekan ve SN-38'in lakton (aktif) formlarının yarı ömürleri total irinotekan ve SN-38 ile benzerdir.

Önerilen doz aralığı olan 50-350 mg/m² de, irinotekan EAA değeri doz ile lineer olarak artmaktadır. SN-38 EAA değeri doz ile orantılıdan daha az yükselir. Aktif metabolit SN-38'in maksimum konsantrasyonları genelde 90 dakikalık bir irinotekan infüzyonunun bitiminden sonraki 1 saat içinde görülür. Solid tümörler bulunan hastalarda yapılan 2 klinik çalışmada 125 ve 340 mg/m² doz düzeylerinde 90 dakikalık irinotekan infüzyonundan sonra irinotekan ve SN-38 için saptanan farmakokinetik parametreler Tablo 9 da gösterilmiştir.

Tablo 9. Solid Tümörler Bulunan Hastalarda Ortalama (\pm Standart Sapma) İrinotekan ve SN-38 Farmakokinetik Parametreleri

Doz (mg/m ²)	İrinotekan					SN-38		
	C _{max} (ng/mL)	EAA ₀₋₂₄ (ng.saatt/mL)	t _{1/2} (saat)	V _z (L/m ²)	CL (L/saatt/m ²)	C _{max} (ng/mL)	EAA ₀₋₂₄ (ng.saatt/mL)	t _{1/2} (saat)
125 (N=64)	1660 ±797	10200 ±3270	5.8 ^a ±0.7	110 ±48.5	13.3 ±6.01	26.3 ±11.9	229 ±108	10.4 ^a ±3.1
340 (N=6)	3392 ±874	20604 ±6027	11.7 ^b ±1.0	234 ±69.6	13.9 ±4.0	56.0 ±28.2	474 ±245	21.0 ^b ±4.3

C_{max}: Maksimum plazma konsantrasyonu

EAA₀₋₂₄: 90 dakikalık infüzyonun sonundan sonra 0-24 saate kadar plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan

t_{1/2}: terminal eliminasyon yarı ömrü

V_z= terminal eliminasyon fazının dağılım hacmi

CL= total sistemik klirens

a: Plazma örnekleri 90 dakikalık infüzyonun bitiminden sonraki 24 saat içinde toplanmıştır.

b: Plazma örnekleri 90 dakikalık infüzyonun bitiminden sonraki 48 saat içinde toplanmıştır. Toplama süresi daha uzun olduğundan, bu değerler irinotekan ve SN-38'in terminal eliminasyon yarı ömürlerinin daha doğru bir yansımını sağlamaktadır

İrinotekan orta derece bir plazma protein bağlanması gösterir (% 30-68 bağlı). SN-38 insan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlıdır (yaklaşık % 95 bağlı). İrinotekan ve SN38'in bağlandığı başlıca plazma proteini albumindir.

İrinotekanın aktif metaboliti SN-38'e metabolik dönüşümüne karboksilesteraz enzimleri aracılık etmekte ve metabolizma esas olarak karaciğerde meydana gelmektedir. Ardından SN-38, konjügasyona uğrayarak glukuronid metabolitine dönüşmektedir. İki hücre serisinin *in vitro* kullanıldığı sitotoksisite testlerinde SN-38 glukuronidin aktivitesi SN-38'in 1/50-1/100'i kadar olmuştur. İrinotekanın insanlardaki metabolizması tam olarak açıklanmamıştır. İrinotekanın idrarla atılımı % 11-20 düzeyindedir; SN-38, < % 1; ve SN-38 glukuronid, % 3. İki hastaya irinotekan uygulamasından sonra 48 saatlik bir süre içinde irinotekan ve metabolitlerinin (SN-38 ve SN-38 glukuronid) kümülatif bilyer ve üriner atılımı yaklaşık % 25 (100 mg/m²) -% 50 (300 mg/m²) arasında olmuştur.

Özel Popülasyonlarda Farmakokinetik

Geriatrik hastalar: Haftalık rejimin uygulandığı çalışmalarda irinotekanın terminal yarı ömrü 65 yaş ve üstündeki hastalarda 6.0 saat ve 65 yaşın altındaki hastalarda 5.5 saat olmuştur. En az 65 yaşında olan hastalarda SN-38 için doz-normalleştirilmiş EAA₀₋₂₄, 65 yaşın altındaki hastalardan %11 daha yüksektir. İrinotekanın bu haftalık doz rejiminin uygulandığı geriatrik hastalar için başlangıç dozunda herhangi bir değişiklik önerilmemektedir. Üç haftada bir kez irinotekan uygulamasının farmakokinetiği geriatrik popülasyonda çalışılmamıştır. Bu tedavi rejimi ile klinik toksisite deneyimi esas alındığında, 70 yaş ve üstündeki hastalarda daha düşük bir başlangıç dozu önerilir.

Pediyatrik hastalar: İrinotekanın pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği konusunda bilgi bulunmamaktadır.

Cinsiyet: Cinsiyet faktörünün irinotekanın farmakokinetiğini etkilemediği görülmüştür.

İrk: İrkin irinotekanın farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliğinin irinotekan ve metabolitlerinin farmakokinetik karakteristikleri üzerindeki etkisi uygun şekilde araştırılmamıştır. Karaciğer tümörünün de bulunduğu bilinen hastalarda (hastaların büyük bir bölümü) irinotekan ve SN-38 EAA değerleri, karaciğer metastazları bulunmayan hastalardaki değerlerden biraz daha yüksektir.

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliğinin irinotekan farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

İlaç-İlaç Etkileşimleri: Solid tümörler bulunan 26 hastaya irinotekan, 5-fluorourasil (5-FU) ve lökovorin (LV) uygulanan bir faz 1 klinik çalışmasında bu ilaçların eşzamanlı uygulanması, irinotekanın farmakokinetiğini belirgin şekilde değiştirmemiştir. İrinotekan uygulamasının ardından 5-FU ve LV uygulandığında, aktif metabolit SN-38'in Cmax ve EAA₀₋₂₄ değerleri, tek başına irinotekan uygulamasına göre düşmüş olmasına rağmen (sırasıyla, % 14 ve % 8), kombinasyon çalışmalarında bu ardışık uygulama kullanılmış ve önerilmiştir. İrinotekanın 5-FU ve LV'nin farmakokinetiği üzerindeki etkisinin değerlendirildiği uygun *in vivo* veya *in vitro* ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

İrinotekanın eşzamanlı uygulanan diğer ilaçlar ile olası farmakokinetik etkileşimleri uygun şekilde araştırılmamıştır.

5.3. Preklinik Emniyet Verileri

Karsinogenez, Mutagenез ve Fertilite Bozukluğu

İrinotekan ile uzun süreli karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır. Bununla beraber, sıçanlara 13 hafta süreyle haftada bir kez 2 mg/kg veya 25 mg/kg intravenöz dozlar uygulanmış (ayrı çalışmalarda 25 mg/kg dozun meydana getirdiğı irinotekan Cmax ve EAA değeri, haftada 125 mg/m² uygulanan hastalardaki karşılık değeriyle, yaklaşık 7.0 ve 1.3 katı) ve sonra 91 gün süreyle düzelmeleri beklenmiştir. Bu koşullar altında uterus boynu endometriyal stromal polipler ve endometriyal stromal sarkomaların birleşik insidansı için doz ile anlamlı bir doğrusal eğilim bulunmuştur. Ames testinde irinotekan veya SN-38, *in vitro* olarak mutajenik bulunmamıştır. İrinotekan *in vitro* (kobay over hücrelerinde kromozom sapmalarında) ve *in vivo* (farelerde mikronükleus test) olarak klastojeniktir. Sıçan ve tavşanlara 6 mg/kg/gün dozlara kadar olan irinotekanın intravenöz uygulamasından sonra fertilite ve genel üreme performansı üzerinde hiçbir anlamlı advers etki görülmemiştir. Bununla beraber, kemiricilere 20 mg/kg (ayrı çalışmalarda, irinotekan Cmax ve EAA değerlerinde haftada 125 mg/m² uygulanan hastalardaki karşılık değeriyle, yaklaşık 5 ve 1 katı) ve köpeklere 0.4 mg/kg (ayrı çalışmalarda, irinotekan Cmax ve EAA değerlerinde haftada 125 mg/m² uygulanan hastalardaki karşılık değeriyle, yaklaşık yarısı ve 1/15'i) çoklu günlük irinotekan dozlarından sonra erkek üreme organlarında atrofi görülmüştür.

6- Farmasötik bilgiler

6.1-Yardımcı maddelerin kalite spesifikasyonu ve kantitatif miktarları

<u>Madde adı:</u>	<u>Spesifikasyon</u>	<u>Miktarı (mg/flakon)</u>
D-Sorbitol	EP	90.0 mg
Laktik asit	EP	1.8 mg
Sodyum hidroksit (0.1 N)	EP	km pH. 3.5
Enjeksiyonluk Su	EP	km 2.0 ml içerir.

6.2-Üretimdeki temel proseslerin tanımı

- Üretim ekipmanlarının temizlik ve sterilizasyonu
- Ambalaj gereçlerinin temizlik ve sterilizasyonu
- Çözme/karıştırma/filtrasyon
- Aseptik dolum/kapama
- Etiketleme/ ambalaj

6.3-Bitmiş ürün spesifikasyonları

Görünüş	: Lastik tıpalı, flip-off alüminyum başlıklı amber renkli cam flakonlar içerisinde, açık sarı renkli, berrak çözelti.
Tanıma	: Örnek kromatogramındaki ana pik, standart kromatogramındaki İrinotekan hidroklorür trihidrat piki ile aynı alıkonma zamanındadır.
pH	: 3.0-3.8 arasındadır.
Dolum hacmi (USP test <1>)	: Etiket değerinden az değildir. (2.0 mL)
İlgili maddeler	
İmpurite A (Kamptotesin)	: % 0.2'den fazla değildir.
İmpurite B	: % 0.2'den fazla değildir.
İmpurite C (7-etil-10- hidroksi kamptotesin)	: % 0.2'den fazla değildir.
İmpurite D (7-etil-kamptotesin)	: % 0.2'den fazla değildir.
İmpurite E	: % 0.2'den fazla değildir.
İmpurite F	: % 0.2'den fazla değildir.
İmpurite G	: % 0.2'den fazla değildir.
Diğer herhangi bir impürite	: % 0.2'den fazla değildir.
Toplam impürite	: % 1.0'den fazla değildir.
Miktar	: Etikette belirtilen miktarın %90.0'ı ile %110.0'u arasında İrinotekan hidroklorür trihidrat içerir (18.0-22.0 mg/ml)
Sterilite	: Sterildir.
Bakteriyal endotoksinler	: 0.84 IU/mg'dan fazla değildir.
Partiküllü maddeler	
Gözle görülmeyen partiküller	
≥ 10µm partikül sayısı	: <6000 adet/flakon
≥ 25µm partikül sayısı	: <600 adet/flakon
Gözle görülen partiküller	: Uygunur.

6.4- Geçimsizlik

İnfüzyon solüsyonuna başka ilaçlar ilave edilmemelidir. Solüsyon ve içinde bulunduğu kap olarak verdiği sürece parenteral ilaç ürünleri uygulanmadan önce partikül madde ve renk değişikliği bakımından gözle kontrol edilmelidir.

6.5- Raf ömrü

3 yıldır.

6.6- Özel saklama koşulları

Kontrollü oda sıcaklığında, 15°C ile 30°C arasında, ışıktan korunarak saklanmalıdır.

6.7- Ambalajın türü ve yapısı

Flakon : Tip I amber renkli cam.
Tıpa : Gri bromobutil lastik tıpa
Başlık : Alüminyum kapak.

6.8- Kullanma talimatı

Toksisite potansiyeli bulunan diğer antikanser ilaçlarda olduğu gibi irinotekan injeksiyondan hazırlanan infüzyon solüsyonlarının hazırlanmasında dikkatli olmak gerekir. Eldiven kullanılması önerilir. İrinotekan solüsyonu deri ile temas ederse, deri hemen su ve sabun ile iyice yıkanmalıdır. İrinotekan mukus membranı ile temas ederse su ile iyice yıkanmalıdır.

Flakon içeriğini partikül bakımından incelenmeli ve ilaç flakondan şırıngaya çekildikten sonra bu incelemeyi tekrarlanmalıdır.

7- Reçeteli- Reçetesiz satış şekli

Reçete ile satılır.

8- Ruhsat sahibinin adı, adresi, tel, faks numaraları

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.
PAK İş Merkezi, Prof.Dr.Bülent Tarcan Sok. No:5/1
34349 Gayrettepe/İstanbul
Tel : 0 (212) 337 38 00
Faks : 0 (212) 337 38 01

9- Ruhsat tarih-no

-

10- Üretici adı, adresi, tel, faks numaraları

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.
Çobançeşme Mahallesi
Sanayi Caddesi No: 66
34530 Yenibosna / İstanbul
Tel : 0 (212) 454 76 00
Faks : 0 (212) 454 76 96