

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irinotecan Ebewe 20 mg/ml, infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraati, mis vastab 17,33 mg irinotekaanile.

INN. *Irinotecanum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks ml kontsentraati sisaldab 45 mg sorbitooli (E420) ja 0,007 mmol (0,172 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Läbipaistev, värvitu kuni helekollane lahus ilma nähtavate osakesteta, pH 3,0...3,8.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Irinotekaan on näidustatud kaugelearenenud kolorektaalvähi raviks:

- kombinatsioonis 5-fluorouratsiili ja foliinhappega kaugelearenenud vähi korral ilma eelneva kemoterapiata.
- monoterapiiana patsientidel, kellel ravi 5-fluorouratsiili sisaldava raviskeemiga ei ole tulemusi andnud.
- kombinatsioonis tsetuksimabiga epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) ekspressiooniga, KRAS geeniga metastaatilise kolorektaalvähi raviks patsientidel, kes ei ole eelnevalt saanud metastaatilise haiguse ravi või irinotekaaniga sisaldav tsütotoksiline ravi on osutunud ebaefektiivseks (vt lõik 5.1).
- kombinatsioonis 5-fluorouratsiili, foliinhappe ja bevatsizumabiga käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomi esmavaliku raviks.
- kombinatsioonis kapetsitabiini ja koos bevatsizumabiga või ilma selleta metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide esmavaliku raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ainult täiskasvanutele.

Pärast lahjendamist tuleb Irinotecan Ebewe infusioonilahust manustada perifeersesse või tsentraalsesse veeni.

Soovitatav annus

Monoterapia (varem ravitud patsientidel)

Irinotekaani soovitatav annus on 350 mg/m², manustatuna intravenoosse infusioonina 30...90 minuti jooksul iga kolme nädala järel (vt allpool „Manustamisviis” ning lõigud 4.4 ja 6.6).

Kombineeritud ravi (varem ravimata patsientidel)

Irinotekaani ohutus ja efektiivsus kombinatsioonis 5-fluorouratsiiliga (5FU) ja foliinhappega (FA) on kindlaks tehtud järgmise annustamisskeemi puhul (vt lõik 5.1):

- Irinotekaan + 5FU/FA iga 2 nädala järel.

Irinotekaani soovitatav annus on 180 mg/m² üks kord iga 2 nädala järel, manustatuna intravenoosse infusioonina 30...90 minuti jooksul, millele järgnevad FA ja 5FU infusioonid.

Samaaegsel ravil tsetuksimabiga vt annustamist ja manustamisviisi selle ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tavaliselt on irinotekaani annus sama, mis viimase irinotekaani sisaldava ravikuuri ajal. Irinotekaani tohib manustada varem kui 1 tund pärast tsetuksimabi infusiooni lõppemist.

Bevatsizumabi annustamist ja manustamisviisi vt bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kapetsitabiini kombinatsiooni annustamise ja manustamisviisi kohta vt lõik 5.1 ja viidatavale vastavale lõigule kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttes.

Annuse kohandamine

Irinotekaani võib kasutada pärast kõigi kõrvaltoimete taandumist raskusastmeni 0 või 1 NCI-CTC (Rahvusliku Vähiinstituudi Sagedasemate Kõrvaltoimete Kriteeriumid) järgi ja raviga seotud diarröa täielikku taandumist.

Järgmises ravitsükli peab irinotekaani ja 5FU annust vajadusel vähendama vastavuses raskeimate kõrvaltoimetega, mida täheldati eelneva infusiooni järgselt. Ravi peaks edasi lükkama 1...2 nädalat, võimaldamaks taastumist kõrvaltoimetest.

Irinotekaani ja/või 5FU annust peaks vajadusel vähendama 15%...20% järgmiste kõrvaltoimete esinemisel:

- hematoloogiline toksilisus (4. raskusastme neutropeenia; febriilne neutropeenia (3...4. raskusastme neutropeenia koos 2...4. raskusastme palavikuga), 4. raskusastme trombotsütopeenia ja leukopeenia (4.raskusaste)),
- mitte-hematoloogiline toksilisus (3...4. raskusaste).

Irinotekaani koosmanustamisel tsetuksimabiga peab järgima annuse kohandamise soovitusi vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele.

Bevatsizumabi koosmanustamisel irinotekaan/5FU/FA-ga vaadake annuse kohandamist bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kasutamisel kombinatsioonis kapetsitabiiniga 65-aastastel ja vanemaealistel on soovitatav kapetsitabiini algannuse vähendamine tasemele 800 mg/m² kaks korda ööpäevas vastavalt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttele. Kombinatsioonravi korral tutvuge annuse kohandamise juhistega kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttes.

Ravi kestus

Ravi irinotekaaniga peab jätkuma kuni haiguse objektiivse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkeni.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustusega patsiendid

Monoteraapia: irinotekaani algannuse määramisel patsientidele, kelle üldseisund WHO järgi on ≤ 2, tuleb lähtuda bilirubiinisaldusest veres (kuni 3 korda üle normi ülemise piiri). Patsientidel, kellel on hüperbilirubineemia ning protrombiiniaeg pikenenud üle 50%, on irinotekaani kliirens langenud (vt

lõik 5.2) ja seetõttu hematoloogiliste kõrvaltoimete risk suurenenud. Seega peab nendel patsientidel kord nädalas kontrollima täielikku verevalemit.

- Bilirubiinisisalduse suurenemisel kuni 1,5 korda üle normi ülemise piiri on irinotekaani soovitatav annus 350 mg/m².
- Kui bilirubiinisisaldus on suurenenud 1,5...3 korda üle normi ülemise piiri, on irinotekaani soovitatav annus 200 mg/m².
- Bilirubiinisisalduse suurenemisel üle 3 korra normi ülemisest piirist ei tohi irinotekaani manustada (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Irinotekaani kasutamise kohta kombinatsioonravis maksakahjustusega patsientidel andmed puuduvad.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustuse korral ei soovitata irinotekaani kasutada, kuna selles populatsioonis ei ole uuringuid läbi viidud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole ravimi farmakokineetikat uuritud. Selles populatsioonis tuleb annust hoolikalt valida, kuna neil esineb sagedamini elutähtsate funktsioonide häireid. Neid patsiente tuleb ka intensiivsemalt jälgida (vt lõik 4.4).

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel ei tohi irinotekaani kasutada.

Manustamisviis

Irinotekaan on tsütotoksiline; informatsiooni lahjendamise, ravimi hävitamise ja käsitlemise erihoiatuste kohta vt lõik 6.6.

Irinotekaani ei tohi manustada boolussüstina ega infusioonina, mis kestab vähem kui 30 minutit või kauem kui 90 minutit.

Ravi kestus

Ravi irinotekaaniga jätkatakse kuni haiguse objektiivse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni.

4.3 Vastunäidustused

- Krooniline põletikuline soolehaigus ja/või soolesulgus (vt lõik 4.4).
- Anamneesis raske ülitundlikkus irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Imetamine (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Bilirubiinisisaldus seerumis > 3 korda üle normi ülemise piiri (vt lõik 4.4).
- Raske luuüdi puudulikkus.
- WHO skaala järgi üldseisund > 2.
- Samaaegne kasutamine koos naistepuna ürdiga (vt lõik 4.5).
- Samaaegne kasutamine kollapalaviku vaktsiiniga (risk surmaga lõppeva generaliseerunud reaktsiooni tekkeks vaktsiinile, vt lõik 4.5).

Tsetuksimabi, bevatsizumabi või kapetsitabiini täiendavate vastunäidustuste kohta vt nende ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Irinotekaani tohib kasutada ainult tsütotoksilise keemiaravi manustamisele spetsialiseerunud üksustes ja ravimit tohib kasutada ainult kasvajaavastasele kemoterapiaale kvalifitseerunud onkoloogi juhendamisel.

Kõrvaltoimete iseloomu ja esinemissagedust arvestades määratakse järgmistel juhtudel irinotekaani ravi ainult pärast oodatava kasu võrdlemist võimalike raviriskidega:

- patsientidel, kellel esineb mingi riskitegur, eriti kelle üldseisundi skoor WHO skaalal on 2;
- harvadel juhtudel, kui peetakse tõenäoliseks, et patsiendid ei järgi kõrvaltoimete ravisoovitusi (vajadus viivitamatu ja pikaajalise kõhulahtisuse ravi järele koos suure vedelikuhulga manustamisega kõhulahtisuse hilise tekke järgselt). Selliseid patsiente soovitatakse rangelt jälgida haiglatingimustes.

Monoteraapia korral manustatakse irinotekaani tavaliselt iga 3 nädala järel. Patsientidel, kes vajavad tihedamat jälgimist või kelle puhul on eriti suur risk raske neutropeenia tekkeks, võib kasutada iganädalast manustamisskeemi (vt lõik 5.1).

Hiline kõhulahtisus

Patsiente tuleb informeerida hilise kõhulahtisuse esinemise võimalusest pärast 24 tunni möödumist irinotekaani manustamisest ja mis tahes ajal enne järgmist tsüklit. Monoteraapia korral oli esimese vedela iste alguse mediaan 5. päeval pärast irinotekaani infusiooni. Patsiendid peaksid sellest kiiresti informeerima oma arsti ja viivitamatult alustama vastavat ravi.

Kõhulahtisuse risk on suurem patsientidel, kes on varem saanud kõhu/vaagnaelundite piirkonna kiiritusravi, kellel on hüperleukotsütoos enne ravi alustamist, kelle üldseisundi skoor on ≥ 2 ja kes on naised. Kui kõhulahtisust korralikult ei ravita, võib see osutuda eluohtlikuks, eriti kui patsiendil on samaaegselt neutropeenia.

Kohe pärast esimest vedelat istet peab patsient hakkama rohkesti jooma elektrolüüte sisaldavat vedelikku ning peab viivitamatult alustama sobivat kõhulahtisuse ravi. Kõhulahtisuse ravi määrab osakond, kus irinotekaani manustati. Haiglast väljakirjutamisel peab patsient saama määratud ravimid, et ta saaks kõhulahtisuse raviga alustada kohe selle ilmnemisel. Lisaks peab patsient kõhulahtisuse tekkimisel otsekohe informeerima arsti või irinotekaani manustavat osakonda.

Praegusel ajal soovitatakse kõhulahtisuse raviks loperamiidi suuri annuseid (4 mg esimesel korral, edasi 2 mg iga kahe tunni järel). Ravi tuleb muutumatult jätkata 12 tundi pärast viimast vedelat istet. Loperamiidi ei tohi mitte mingil juhul sellistes annustes manustada kauem kui 48 tundi järjest, sest on oht paralüütilise soolesulguse tekkeks, ja ravikuur peaks kestma vähemalt 12 tundi.

Kui kõhulahtisusega kaasneb raske neutropeenia (neutrofiilide arv < 500 rakku/mm³), tuleb lisaks kõhulahtisuse ravile alustada profülaktiliselt laia toimespektriga antibiootikumi manustamist.

Järgnevatel juhtudel on lisaks antibiootikumravile soovitatav kõhulahtisuse ravi jätkata haiglas:

- kõhulahtisusega kaasneb palavik,
- raskekujuline kõhulahtisus (vajalik intravenoosne vedeliku asendamine),
- kõhulahtisus kestab kauem kui 48 tundi pärast loperamiidi manustamist suures annuses.

Loperamiidi ei tohi manustada profülaktiliselt isegi mitte nendele patsientidele, kellel eelmiste tsüklite käigus tekkis hiline kõhulahtisus.

Patsientidele, kellel on tekkinud raske kõhulahtisus, soovitatakse järgnevateks tsükliteks annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

Hematoloogia

Ravi ajal irinotekaaniga soovitatakse igal nädal kontrollida täielikku verevalemit. Patsiente tuleb informeerida neutropeenia ohust ja palaviku tähendusest. Febriilset neutropeeniat (temperatuur > 38 °C ja neutrofiilide arv ≤ 1000 rakku/mm³) tuleb ravida kiiresti haiglatingimustes laia toimespektriga antibiootikumidega intravenoosselt.

Patsientidel, kel esineb raskeid hematoloogilisi kõrvaltoimeid, soovitatakse vähendada annust järgmise infusiooni ajal (vt lõik 4.2).

Raske kõhulahtisuse korral on suurenenud infektsioonide ja hematoloogilise toksilisuse oht. Raske kõhulahtisusega patsientidel tuleb teha täielik vereanalüüs.

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni testid tuleb teha enne ravi algust ja enne iga tsükli.

Patsientidel, kelle bilirubiinisaldus on tõusnud 1,5...3 korda üle normi ülemise piiri, peab iga nädal kontrollima täielikku verevalemit, kuna irinotekaani kliirens on langenud (vt lõik 5.2) ja seega hematoloogiliste kõrvaltoimete risk suurem. Irinotekaani ei tohi kasutada patsientidel, kelle bilirubiinisaldus on tõusnud enam kui 3 korda üle normi ülemise piiri (vt lõik 4.3).

Iiveldus ja oksendamine

Enne iga irinotekaani manustamist soovitatakse profülaktilist ravi antiemeetikumiga. Iiveldust ja oksendamist esineb sageli. Patsiendid, kellel oksendamine esineb koos hilise kõhulahtisusega, tuleb niipea kui võimalik haiglasse toimetada.

Äge kolinergiline sündroom

Kui tekib äge kolinergiline sündroom (määratletud kui varane kõhulahtisus koos mitmesuguste teiste nähtude ja sümptomitega, nt higistamine, kõhukrambid, pupilli ahenemine ja süljevoolus) tuleb manustada atropiinsulfaati (250 mikrogrammi subkutaanselt), kui see ei ole kliiniliselt vastunäidustatud (vt lõik 4.8).

Astmaga patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik. Patsientidele, kellel on tekkinud äge ja raske kolinergiline sündroom, soovitatakse irinotekaani järgnevate annustamiste korral profülaktikat atropiinsulfaadiga.

Hingamisteede haigused

Ravi ajal irinotekaaniga on aeg-ajalt esinenud interstitsiaalset kopsuhaigust kopsu infiltraatide näol. Interstitsiaalne kopsuhaigus võib lõppeda surmaga. Riskifaktorid, mis võivad olla seotud interstitsiaalse kopsuhaiguse arenguga, hõlmavad pneumotoksiliste ravimite kasutamist, kiiritusravi ja kolooniaid stimuleerivate faktorite kasutamist. Riskifaktoritega patsiente peab hoolikalt jälgima hingamisteede haiguste sümptomite tekkimiste suhtes enne ravi ja ravi ajal irinotekaaniga.

Ekstrasvasatsioon

Kuigi irinotekaani ei ole teadaolevalt villide tekitaja, tuleb olla ettevaatlik, et vältida ekstrasvasatsiooni teket ja infusioonikohta tuleb jälgida põletikunähtude tekkimise suhtes. Ekstrasvasatsiooni tekkimisel on soovitatav piirkonda loputada ja panna peale jääd.

Eakad

Kuna eakatel patsientidel esineb sagedamini bioloogiliste funktsioonide, eriti maksafunktsiooni halvenemist, peab irinotekaani annuse määramisel nendele patsientidele olema ettevaatlik (vt lõik 4.2).

Kroonilise põletikulise soolehaigusega ja/või soolesulgusega patsiendid

Irinotekaani ei tohi manustada enne soolesulguse lahenemist (vt lõik 4.3).

Neerukahjustusega patsiendid

Sellel patsientide rühmal ei ole uuringuid teostatud (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Südame kahjustused

Pärast ravi irinotekaaniga on täheldatud südamelihase isheemilist kahjustust, eelkõige patsientidel, kellel on olemasolev südamehaigus, teised südamehaiguse teadaolevad riskitegurid või kes on enne saanud tsütotoksilist kemoterapiat (vt lõik 4.8).

Seetõttu tuleb teadaolevate riskiteguritega patsiente hoolikalt jälgida ja rakendada meetmeid kõikide muudetavate riskitegurite (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia) minimeerimiseks.

Immunosupressiivsed toimed/suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele

Elus- või nõrgestatud vaktsiinide manustamine patsientidele, kellel immuunsus on langenud kemoterapeutikumide, sh irinotekaani kasutamise tõttu, võib põhjustada tõsiseid või surmaga lõppevaid infektsioone. Irinotekaani saavatel patsientidel tuleb vältida vaktsineerimist elusvaktsiinidega. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada, kuid vastus vaktsiinile võib olla nõrgem.

Muud

Harvaesineva kaasasündinud fruktoositalumatuslega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Harvadel juhtudel on tekkinud neerupuudulikkus, hüpotensioon või vereringehäired patsientidel, kellel kõhulahtisuse ja/või oksendamise kaasnep dehüdratsioon või sepsis.

Ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast ravi lõppu tuleb rakendada kontratseptiivseid meetmeid (vt lõik 4.6).

Irinotekaani samaaegne kasutamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt ketokonasool) või indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, naistepunaürt) võib mõjutada irinotekaani metabolismi ja sellest tuleks hoiduda (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ei saa välistada koostoimet irinotekaani ja neuromuskulaarsete blokaatorite vahel. Kuna irinotekaani on koliinesteraasivastane aktiivsus, võib ravim pikendada suksametoniumi blokeerivat neuromuskulaarset toimet ja kummutada neuromuskulaarse blokaadi mittedepolariseerivate ravimitega.

Mitmed uuringud on näidanud, et manustamine koos CYP3A-d indutseerivate krambivastaste ravimitega (nt karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin) vähendab irinotekaani, SN-38 ja SN-38 glükouroniidide sisaldust organismis ning nõrgendab farmakodünaamilist toimet. Selliste krambivastaste ravimite mõjul vähenes SN-38 ja SN-38G AUC 50% või enam. Lisaks tsütokroom P450 3A ensüümide induktsioonile, võivad suurenenud glükouronidatsioon ja sapiiritus etendada olulist osa irinotekaani ja tema metaboliitide toime nõrgenemises.

Uuring on näidanud, et ketokonasooli samaaegne manustamine vähendas APC AUC-d 87% ja suurendas SN-38 AUC-d 109%, võrreldes ainult irinotekaani kasutamisega.

Tähelepanelikult tuleb suhtuda patsientidesse, kes samaaegselt tarvitavad ravimeid, mis inhibeerivad tsütokroom P450 3A4 vahendusel toimuvat ravimi metabolismi (nt ketokonasool) või indutseerivad seda (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin). Irinotekaani manustamine koos selle metaboolse raja inhibiitorite/indutseerijatega võib mõjutada irinotekaani metabolismi ja sellisest kooskasutamisest tuleb hoiduda (vt lõik 4.4).

Väikeses farmakokineetilises uuringus (n = 5), milles manustati irinotekaani 350 mg/m² koos 900 mg naistepunaürdiga (*Hypericum perforatum*), täheldati irinotekaani aktiivse metaboliidi SN-38 kontsentratsiooni langust plasmas 42%. Naistepunaürt alandab SN-38 plasmakontsentratsiooni. Järelikult ei tohiks naistepuna koos irinotekaaniga kasutada (vt lõik 4.3).

Manustamine kombineeritud raviskeemis koos 5-FU/FA-ga ei mõjuta irinotekaani farmakokineetikat.

Atasaviirsulfaat

CYP3A4 ja UGT1A1 inhibiitori atasaviirsulfaadi koosmanustamine võib suurendada irinotekaani aktiivse metaboliidi SN-38 süsteemset eksootsiooni. Arstid peavad sellega arvestama, kui manustavad neid ravimeid koos.

Ühised koostoimed kõikidele tsütotoksilistele ravimitele

Antikoagulandid

Tavaline on kasutada antikoagulante, sest kasvajaliste haiguste korral esineb risk trombootilisteks tüsistusteks.

Kui antikoagulantidena on näidustatud K-vitamiini antagonistid, tuleb sageli jälgida INR-i (*International Normalised Ratio*, rahvusvaheline standardsuhe) nende kitsa terapeutilise indeksi, vere trombogeensuse suure isikutevahelise varieeruvuse tõttu ja võimaluse tõttu, et esinevad koostoimed suukaudsete antikoagulantide ja vähivastaste kemoterapeutikumide vahel.

Vastunäidustatud kombinatsioonid

- Kollapalaviku vaktsiin: risk surmaga lõppeva generaliseerunud reaktsiooni tekkeks vaktsiinile.

Mittesoovitavad kombinatsioonid

- Nõrgestatud elusvaktsiinid (v.a. kollapalaviku vaktsiin): süsteemsete, võimalik et surmaga lõppevate haiguste (nt infektsioonid) risk. Risk on suurem isikutel, kellel immuunsus on langenud kaasneva haiguse tõttu. Kasutada inaktiveeritud vaktsiini, kui see on olemas (poliomüeliit).
- Fenütoiin: krampide ägenemise risk fenütoiini imendumise vähenemise tõttu seedetraktist, mis on põhjustatud tsütotoksilisest ravimist, või toksilise toime tugevnemise risk aktiivsema hepaatilise metabolismi tõttu, mis on põhjustatud fenütoiinist.

Kombinatsioonid, millega tuleb arvestada

- Tsüklosporiin, takroliimus: lümfoproliferatsiooni riskiga liigne immunosupressioon.

Puuduvad tõendid selle kohta, et tsetuksimab mõjutaks irinotekaani ohutusprofiili või vastupidi.

Spetsiaalselt läbiviidud ravimite koostoimete uuringu tulemused ei näidanud bevatsizumabi olulist toimet irinotekaani ja selle aktiivse metaboliidi SN-38 farmakokineetikale. See ei välista siiski võimalust, et nende ravimite farmakoloogiliste omaduste tõttu võivad toksilised toimed tugevneda.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Puuduvad andmed irinotekaani toime kohta fertiilsusele inimestel. Loomadel on täheldatud irinotekaani kahjulikke toimeid järglaste viljakusele (vt lõik 5.3).

Rasedus

Irinotekaani kasutamise kohta raseduse ajal andmed puuduvad. Irinotekaani oli loomadel embrüotoksiline ja teratogeenne. Põhinedes loomuringute tulemustel ja irinotekaani toimemehhanismil, ei tohi seda toimeainet kasutada raseduse ajal, eriti raseduse esimesel trimestril, v.a juhul, kui see on hädavajalik. Igal üksikjuhul tuleb individuaalselt kaaluda ravi kasulikkuse ja riski võimalikku suhet lootele.

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon

Irinotekaani saavatele fertiilses eas naistele tuleb soovitada rasestumise vältimist ja rasestumise korral tuleb sellest viivitamatult informeerida raviarsti.

Fertiilsed naised ja ka meespatsiendid peavad kasutama kontratseptiivseid vahendeid ravi ajal ning vähemalt kolm kuud pärast ravi lõppu.

Imetamine

Ei ole teada, kas irinotekaani eritub inimese rinnapiima. Imetavatel rottidel leiti piimas ¹⁴C-irinotekaani. Seetõttu, et esineb kõrvaltoimete tekkerisk imikutele, on ravi ajal irinotekaaniga imetamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb hoiatada võimaliku pearingluse ja nägemishäirete tekkimise eest 24 tunni jooksul pärast irinotekaani manustamist ning tuleb soovitada sümptomite ilmnemisel mitte juhtida autot ega töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Selles lõigus on toodud irinotekaani kõrvaltoimed. Puuduvad tõendid irinotekaani mõjust tsetuksimabi ohutusprofiilile või vastupidi. Kombinatsioonis tsetuksimabiga on täiendavalt teatatud veel tsetuksimabiga seostatavatest kõrvaltoimetest (nt aknetaoline lööve 88%). Seetõttu vt ka tsetuksimabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Informatsiooni irinotekaani ja bevatsizumabi kombinatsioonravi kõrvaltoimete kohta vt bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kapetsitabiini ja irinotekaani kombinatsioonravis ilmnunud kõrvaltoimed, mis võivad esineda lisaks kapetsitabiini monoterapia korral märgitud kõrvaltoimetele või mille esinemise risk on suurem kui kapetsitabiini monoterapia korral, on järgmised:

Väga sage, kõigi raskusastmetega kõrvaltoimed: tromboos/emboolia.

Sage, kõigi raskusastmetega kõrvaltoimed: ülitundlikkusreaktsioonid, südame isheemia/infarkt.

Sage, 3. ja 4. astme kõrvaltoimed: febrilne neutropeenia.

Täielik loetelu kapetsitabiini kõrvaltoimete kohta on toodud kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttes.

3. ja 4. astme kõrvaltoimed kapetsitabiini ja irinotekaani ning bevatsizumabi kombinatsioonravis, mis võivad esineda lisaks kapetsitabiini monoterapia korral märgitud kõrvaltoimetele või mille esinemise risk on suurem kui kapetsitabiini monoterapia korral, on järgmised:

Sage, 3. ja 4. astme kõrvaltoimed: neutropeenia, tromboos/emboolia, hüpertensioon ja südame isheemia/infarkt.

Täielik loetelu kapetsitabiini ja bevatsizumabi kõrvaltoimete kohta on toodud vastavalt kapetsitabiini ning bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõtetes.

Andmed kõrvaltoimete kohta, mille kohta arvatakse, et nad on võimalikult või tõenäoliselt seotud irinotekaaniga, on saadud 765 patsiendilt, kes said monoterapiat irinotekaaniga soovitatud annuses 350 mg/m² ja 145 patsiendilt, kes said kombinatsioonravi irinotekaani ja 5-FU/FA-ga soovitatud annuses 180 mg/m² kahenädalase intervalliga.

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on varajane ja hiline diarröa, neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, alopeetsia ja palavik ilma infektsioonita.

Varajane ja hiline diarröa, mis võib olla raske ja ravile allumatu, neutropeenia, iiveldus ja/või oksendamine ning hingamisraskused on annusest sõltuvad toksilisused ja tõsised kõrvaltoimed, mis vajavad kohest meditsiinilist abi.

Esinemissageduste hindamine: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt: sepsisega patsientidel on tekkinud neerupuudulikkus, hüpotensioon või kardiovaskulaarne puudulikkus.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Neutropeenia on annust piirav toksiline toime. Neutropeenia oli pöörduv ja mittekumulatsioonivõimeline; tase oli nii monoterapia kui ka kombineeritud ravi korral madalaim mediaanselt 8. päeval.

Monoterapia korral:

Väga sage: neutropeeniat täheldati 78,7% patsientidest ja raskel kujul (neutrofiilide arv < 500 rakku/mm³) 22,6% patsientidest. Hinnatavatest tsüklitest oli 18% neutrofiilide arv alla 1000 rakku/mm³, sealhulgas 7,6% alla 500 rakku/mm³. Täielik paranemine saavutati tavaliselt 22 päevaga. Aneemiat täheldati ligikaudu 58,7% patsientidest (8% oli hemoglobiin < 80 g/l ja 0,9% oli hemoglobiin < 65 g/l). Infektsioonid esinesid ligikaudu 10,3% patsientidest (2,5% tsüklitest).

Sage: palavikku koos raske neutropeeniaga täheldati 6,2% patsientidest ja 1,7% tsüklitest. Infektsioosseid episoodide, mis olid seotud raske neutropeeniaga, esines ligikaudu 5,3% patsientidest (1,1% tsüklitest) ning lõppesid surmaga kahel juhul. Trombotsütopeeniat (< 100 000 rakku/mm³) täheldati 7,4% patsientidest ja 1,8% tsüklitest ning 0,9% trombotsüütide arvuga ≤ 50 000 rakku/mm³ ja 0,2% tsüklitest. Peaaegu kõik patsiendid paranesid 22 päevaga.

Kombineeritud ravi korral:

Väga sage: neutropeeniat täheldati 82,5% patsientidest ja raskel kujul (neutrofiilide arv < 500 rakku/mm³) 9,8% patsientidest. Hinnatavatest tsüklitest oli 67,3% neutrofiilide arv alla 1000 rakku/mm³, sealhulgas 2,7% neutrofiilide arv alla 500 rakku/mm³. Täielik paranemine saavutati tavaliselt 7...8 päeva jooksul. Aneemiat täheldati ligikaudu 97,2% patsientidest (2,1% oli hemoglobiin < 80 g/l). Trombotsütopeeniat (< 100 000 rakku/mm³) täheldati 32,6% patsientidest ja 21,8% tsüklitest. Ühtegi rasket trombotsütopeenia juhtu (< 50 000 rakku/mm³) ei esinenud.

Sage: Palavikku koos raske neutropeeniaga täheldati 3,4% patsientidest ja 0,9% tsüklitest. Infektsioonide episoodid esinesid ligikaudu 2% patsientidest (0,5% tsüklitest) ja olid seotud raske neutropeeniaga ligikaudu 2,1% patsientidel (0,5% tsüklitest) ning lõppesid surmaga ühel juhul.

Väga harv: on täheldatud ühte perifeerse trombotsütopeenia juhtu koos trombotsüütidevastaste antikehadega tekkega.

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: kergekujulised allergilised reaktsioonid.
Harv: anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid.

Närvisüsteemi häired

Väga harv: turuletulekujärgselt on esinenud väga harva mööduvaid kõnehäireid seoses irinotekaani infusiooniga.

Südame häired

Harv: hüpertensioon infusiooni ajal või selle järgselt.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: interstitsiaalne kopsuhaigus kopsu infiltraatide näol. Vahetult pärast infusiooni on esinenud ka düspnoed (vt lõik 4.4).

Seedetrakti häired

Hiline kõhulahtisus

Kõhulahtisus (mis tekib hiljem kui 24 tundi pärast manustamist) on irinotekaani annust piiravaks toksiliseks toimeks.

Monoteraapia korral:

Väga sage: raske kõhulahtisus esines 20% patsientidest, kes järgisid kõhulahtisuse ravi soovitusi. 14% hinnatud tsüklitest esines raske kõhulahtisus. Esimese vedela iste tekke mediaan oli 5 päeva pärast irinotekaani infusiooni.

Kombineeritud ravi korral:

Väga sage: raske kõhulahtisus esines 13,1% patsientidest, kes järgisid kõhulahtisuse ravi soovitusi. Hinnatud tsüklitest 3,9% esines raske kõhulahtisus.

Aeg-ajalt: on esinenud pseudomembranoosse koliidi juhte, üks neist on kinnitatud bakterioloogiliselt (*Clostridium difficile*).

Iiveldus ja oksendamine

Monoteraapia korral:

Väga sage: raskekujulist iiveldust ja oksendamist esines ligikaudu 10% antiemeetikumidega ravitud patsientidest.

Kombineeritud ravi korral:

Sage: rasket iiveldust ja oksendamist esines vähem (vastavalt 2,1% ja 2,8% patsientidest).

Dehüdratatsioon

Sage: dehüdratatsiooni episoodid, mis on seotud kõhulahtisuse ja/või oksendamisega.

Aeg-ajalt: on täheldatud neerupuudulikkuse, hüpotensiooni või kardiovaskulaarse süsteemi puudulikkuse juhte patsientidel, kellel esines dehüdratatsioon seoses kõhulahtisuse ja/või oksendamisega.

Muud seedetrakti häired

Sage: irinotekaani ja/või loperamiidi toimel on esinenud kõhukinnisust:

- monoteraapia korral: vähem kui 10% patsientidest
- kombinatsioonravi korral: 3,4% patsientidest.

Aeg-ajalt: sooleobstruktsioon, iileus või seedetrakti hemorraagia.

Harv: koliit, sh umbsoole põletik, isheemiline ja haavandiline koliiti ning sooleperforatsioon.

Irinotekaanaviga on kaasnenud sümptomaatilise või asümptomaatilise pankreatiidi juhud.

Muudest kergetest kõrvaltoimetest esines anoreksiat, kõhuvalu ja mukosiiti.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: mööduv alopeetsia.

Aeg-ajalt. kergekujulised nahareaktsioonid.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: monoteraapiat saanud patsientidest 12% ja kombinatsioonravi saanud patsientidest 6,2% esines palavik ilma infektsioonita ja ilma kaasneva raske neutropeeniata.

Sage: äge kolinergiline sündroom

Pöörduvat raskekujulist ägedat kolinergilist sündroomi täheldati 9% monoteraapiat saanud patsientidest ja 1,4% kombineeritud ravi saanud patsientidest. Peamiste sümptomitena määratleti varane kõhulahtisus ja mitmesugused teised sümptomid, nagu kõhuvalu, konjunktiviit, nohu, hüpotensioon, vasodilatatsioon, higistamine, külmavärinad, halb enesetunne, pearinglus, nägemishäired, mioos, pisaravool ja suurenenud süljevool, mis esinesid irinotekaani infusiooni ajal või esimese 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Need sümptomid kaovad pärast atropiini manustamist (vt lõik 4.4).

Asteenia oli monoteraapiaga ravitud patsientidest raskekujuline vähem kui 10% ja kombineeritud ravi korral 6,2%. Põhjuslik seos irinotekaaniga ei ole selge.

Palavik ilma kaasuva infektsiooni ja raskekujulise neutropeeniata esines monoteraapia korral 12% ja kombinatsioonravi korral 6,2% patsientidest.

Aeg-ajalt: on täheldatud kergekujulist infusioonikoha reaktsiooni.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Harv: vahetult pärast infusiooni on esinenud lihaskontraktsioone või krampe ning paresteesiat.

Uuringud

Väga sage: kombineeritud ravi korral täheldati progresseeruvate maksa metastaaside puudumisel ASAT, ALAT, leeliselise fosfataasi aktiivsuse mööduvat tõusu (1. või 2. astme) või bilirubiini sisalduse suurenemist seerumis vastavalt 15%, 11%, 11% ja 10% patsientidest.

Sage: monoterapia korral täheldati progresseeruvate maksa metastaaside puudumisel mööduvat kergelt kuni mõõdukat kas transaminaaside, leeliselise fosfataasi aktiivsuse või bilirubiini sisalduse suurenemist seerumis vastavalt 9,2%, 8,1% ja 1,8% patsientidest. Mööduvat ja kergelt kuni mõõdukat kreatiniini sisalduse suurenemist seerumis täheldati 7,3% patsientidest. Kombinatsioonravi korral täheldati mööduvat 3.astme bilirubiini sisalduse tõusu.1% patsientidest. 4. astme muudatusi ei täheldatud.

Harv: hüpokaleemia ja hüponatreemia, peamiselt seoses kõhulahtisuse ja oksendamisega.

Väga harv: amülaasi ja/või lipaasi sisalduse suurenemine.

Turuletulekujärgne järelevalve

Infektsioonid ja infestatsioonid

Seeninfektsioonid^a, viirusinfektsioonid^b

a. nt *Pneumocystis jirovecii* infektsioonist põhjustatud pneumoonia, bronhopulmonaalne aspergilloos, süsteemne kandidiaas.

b. nt *Herpes zoster*-infektsioon, gripp, B-hepatiidi reaktivatsioon, tsütomegaloviirusest põhjustatud koliit.

Maksa ja sapiteede häired

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): maksa steatoos, steatohepatiit.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

On kirjeldatud surmaga lõppeda võivat üleannustamist annustega, mis ületavad ligikaudu kahekordselt soovitatava terapeutilise annuse. Kõige olulisemad täheldatud kõrvaltoimed olid raske neutropeenia ja raskekujuline kõhulahtisus. Irinotekaani antidooti pole teada. Kõhulahtisusest tingitud dehüdratatsiooni vältimiseks ning infektsioosete tüsistuste raviks tuleb rakendada maksimaalset toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvjavastased ained; ATC-kood: L01XX19

Eksperimentaalsed andmed

Irinotekaan on poolsünteetiline kamptotetsiini derivaat. See on kasvjavastane aine, mis toimib DNA topoisomeraas I spetsiifilise inhibiitorina. Ta metaboliseerub enamikus kudedes karboksüülesteraasi vahendusel SN-38-ks, mis leiti olevat irinotekaanist aktiivsem puhastatud topoisomeraas I suhtes, ja irinotekaanist tsütotoksilisema toimega mitmetesse kasvaja rakuliinidesse inimesel ja hiirel. Irinotekaani või SN-38 poolt DNA topoisomeraas I inhibeerimine põhjustab DNA ühe ahela katkemist, mis blokeerib DNA replikatsioonikahvli ja põhjustab tsütotoksilisust. Tsütotoksiline toime sõltub ajast ja toimub spetsiifiliselt S-faasis.

In vitro ei tuvastatud P-glükoproteiin MDR vahendusel irinotekaani ja SN-38 oluliselt, ja nende tsütotoksiline toime avaldub doksorubitsiin- ja vinblastiinresistentsetes rakuliinides.

Lisaks on irinotekaani lai kasvajakavastane toime *in vivo* hiire kasvajakavastates (P03 pankrease juha adenokartsinoom, MA16/C rinnanäärme adenokartsinoom, C38 ja C51 käärsoole adenokartsinoom) ja inimese ksenograafide vastu (Co-4 käärsoole adenokartsinoom, Mx-1 rinnanäärme adenokartsinoom, ST-15 ja SC-16 mao adenokartsinoom). Irinotekaani on samuti aktiivne P-glükoproteiin MDR ekspressiooniga kasvajakavastates (vinkristiin- ja doksorubitsiinresistentsetes P388 leukeemiad).

Lisaks kasvajakavastasele toimele on irinotekaani peamiseks farmakoloogiliseks toimeks atsetüülkoliinesteraasi inhibeerimine.

Vähenenud uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaasi 1A1 (UGT1A1) aktiivsusega patsiendid

Uridiindifosfaatglükuronosüültransferaasi 1A1 (UGT1A1) osaleb irinotekaani aktiivse metaboliidi SN-38 metaboolses deaktiveerimises inaktiivseks SN-38 glükuronidiks (SN-38G). UGT1A1 geen on ülipolümorfne ning selle ainevahetusvõime on erinevate indiviidide lõikes varieeruv. Üks UGT1A1 spetsiifiline geenivariatsioon hõlmab polümorfismi promoteri piirkonnas, mida teatakse kui UGT1A1*28 varianti. Seda varianti ja teisi UGT1A1 ekspressiooni kongenitaalseid defitsiite (nt Crigler-Najjari ja Gilberti sündroom) seostatakse nimetatud ensüümi aktiivsuse langusega. Metaanalüüsist saadud andmed viitavad sellele, et Crigler-Najjari sündroomiga (1. ja 2. tüüp) isikuid või neid, kes on homosügootsed UGT1A1*28 alleeli suhtes (Gilberti sündroom), ähvardab pärast irinotekaani keskmiste või suurte annuste (>150 mg/m²) manustamist suurem hematoloogilise toksilisuse risk (3. ja 4. raskusaste). UGT1A1 genotüübi ja irinotekaani põhjustatud kõhulahtisuse vahelist seost ei ole tuvastatud.

Patsientidele, kes on UGT1A1*28 suhtes homosügootsed, tuleb manustada tavakohane irinotekaani algannus. Neid patsiente tuleb aga jälgida hematoloogilise toksilisuse osas. Eelneva hematoloogilise toksilisuse kogemusega patsientidel tuleb kaaluda irinotekaani algannuse vahendamist. Täpset algannuse vähendamist ei ole selles patsientide populatsioonis kindlaks määratud ning kõik järgnevad annuste kohandamised peavad tuginema patsiendi tolerantsusel ravile (vt lõigud 4.2 ja 4.4). UGT1A1 genotüüpiseerimise kliinilise kasutamise kohta ei ole hetkel piisavalt andmeid.

Kliinilised andmed

Metastaatilise kolorektaalvähi esmavaliku kombinatsioonravi

Kombineeritud ravi foliinhappe ja 5-fluorouratsiiliga

III faasi uuringus osales 385 eelnevalt ravimata metastaatilise kolorektaalvähiga patsienti, kelle raviks kasutati igapäevast või kahepäevast skeemi (vt lõik 4.2). Kahenädalase manustamisskeemi esimesel päeval manustatakse irinotekaani 180 mg/m² intravenoosse infusioonina (1 kord kahe nädala jooksul) ning seejärel foliinhapet 200 mg/m² 2-tunnise infusioonina ja 5-fluorouratsiili esmalt 400 mg/m² intravenoosse bolusena ning edasi 600 mg/m² 22-tunnise infusioonina. Teisel päeval manustatakse foliinhapet ja 5-fluorouratsiili samades annustes ja skeemi järgi. Iganädalase raviskeemi korral manustatakse irinotekaani 80 mg/m² intravenoosse infusioonina, seejärel foliinhapet 500 mg/m² 2-tunnise infusioonina ja edasi 5-fluorouratsiili 2300 mg/m² 24-tunnise infusioonina 6 nädalat.

Kombineeritud ravi uuringus ülalkirjeldatud kahe skeemi järgi on irinotekaani efektiivsust hinnatud 198 patsiendil:

	Kombineeritud ravi (n = 198)		Iganädalane raviskeem (n = 50)		Kahenädalane raviskeem (n = 148)	
	Irinotekaani + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotekaani + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotekaani + 5FU/FA	5FU/FA
Ravivastuse määr (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *

	Kombineeritud ravi (n = 198)		Iganädalane raviskeem (n = 50)		Kahenädalane raviskeem (n = 148)	
	Irinotekaan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotekaan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotekaan + 5FU/FA	5FU/FA
p-väärtus	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Aja mediaan progressioonini (kuud)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-väärtus	p < 0,001		Statistiliselt mitteoluline		p = 0,001	
Ravivastuse kestuse mediaan (kuud)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-väärtus	Statistiliselt mitteoluline		p = 0,043		Statistiliselt mitteoluline	
Ravivastuse ja stabilisatsiooni kestuse mediaan (kuud)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-väärtus	p < 0,001		Statistiliselt mitteoluline		p = 0,003	
Aja mediaan ravi ebaefektiivsuseni (kuud)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-väärtus	p = 0,0014		Statistiliselt mitteoluline		p < 0,001	
Elulemuse kestuse mediaan (kuud)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-väärtus	p = 0,028		Statistiliselt mitteoluline		p = 0,041	

5FU: 5-fluoruratsiil

FA: foliinhape

*: protokollijärgse populatsiooni analüüs

Iganädalase raviskeemi korral esines rasket kõhulahtisust 44,4% patsientidest, kes said ravi irinotekaaniga ja 5FU/FA-ga, ja 25,6% patsientidest, kes said ravi ainult 5FU/FA-ga. Rasket neutropeeniat (neutrofiilide arv < 500 rakku/mm³) esines 5,8% patsientidest, kes said ravi irinotekaaniga ja 5FU/FA-ga, ja 2,4% patsientidest, kes said ravi ainult 5FU/FA-ga.

Lisaks oli aja mediaan püsiva sooritusvõime (*performance status*) halvenemiseni irinotekaaniga kombinatsioonravi rühmas märkimisväärselt pikem kui 5FU/FA monoterapiat saavas rühmas (p = 0,046).

Elukvaliteeti hinnati selles III faasi uuringus EORTC QLQ-C30 küsimustiku abil. Aeg püsiva halvenemise tekkeni oli irinotekaaniga rühmades pikem. Üldine tervislik seisund/elukvaliteet oli irinotekaaniga kombinatsioonravi rühmas veidi parem, kuigi statistiliselt mitteolulisel määral, näidates, et irinotekaaniga kombinatsioonravi efektiivsus on võimalik saavutada ilma elukvaliteeti mõjustamata.

Kombinatsioonravi bevatsizumabiga

III faasi randomiseeritud, topeltpime meetodil teostatud, aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus hinnati bevatsizumabi ja irinotekaan/5FU/FA kombinatsiooni tõhusust jäme- või pärasoole metastaatilise kartsinoomi esmavaliku ravimina (uuring AVF2107g). Bevatsizumabi lisamisel irinotekaan/5FU/FA kombinatsioonile tõusis üldine elulemus statistiliselt olulisel määral. Üldise elulemuse alusel mõõdetud kliiniline kasu avaldus kõikides eeldefineeritud patsiendirühmades, sealhulgas vanuse, soo, toimetulekuseisundi, primaarse kasvaja asukoha, kaasatud organite arvu ja metastaatilise haiguse kestuse alusel defineeritud rühmades. Tutvuge ka bevatsizumabi toote omaduste kokkuvõttega. Alljärgnevas tabelis on toodud uuringu AVF2107g efektiivsustulemused:

AVF2107g

	1. rühm irinotekaan/5FU/FA + platseebo	2. rühm irinotekaan/5FU/FA + Avastin^a
Patsientide arv	411	402
Üldine elulemus		
Aja mediaan (kuud)	15,6	20,3
95% usaldusintervall (CI)	14,29...16,99	18,46...24,18
Riski suhe ^b		0,660
p-väärtus		0,00004
Progressioonivaba elulemus		
Aja mediaan (kuud)	6,2	10,6
Riski suhe		0,54
p-väärtus		< 0,0001
Üldise ravivastuse määr		
Sagedus (%)	34,8	44,8
95% CI	30,2...39,6	39,9...49,8
p-väärtus		0,0036
Ravivastuse kestus		
Aja mediaan (kuud)	7,1	10,4
25...75 protsentiil (kuud)	4,7...11,8	6,7...15,0

^a5 mg/kg iga 2 nädala järel.

^bSuhe kontrollharuga.

Kombinatsioonravi tsetuksimabiga

EMR 62 202-013: See randomiseeritud uuring metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidega, kes ei olnud eelnevalt saanud metastaasidega kulgeva haiguse ravi, võrdles tsetuksimabi ja irinotekaan kombinatsioonravi, mille käigus manustati lisaks infusioonina 5-fluorouratsiili/foliinhapet (599 patsienti), ainult keemiaravi kasutamisel saadavate tulemustega (599 patsienti). KRAS metsikut tüüpi tuumoritega patsientide osakaal üldisest KRAS-i hinnangu läbinud patsientidest oli 64%. Kokkuvõtavad andmed nendest uuringutest on esitatud allolevas tabelis:

Muutuja/statistika	Üldine populatsioon		KRAS metsikut tüüpi populatsioon	
	Tsetuksimab + FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Tsetuksimab + FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 176)
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-väärtus	0,0038		0,0025	
PFS				
Riskimäär (95% CI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-väärtus	0,0479		0,0167	

CI = usaldusintervall, FOLFIRI = irinotekaan + infusiooni teel manustatav 5-FU/FA, ORR = objektiivse ravivastuse määr (täieliku või osalise ravivastusega patsiendid), PFS = haiguse progresseerumiseni kuluv aeg

Kombinatsioonravi kapetsitabiiniga

Andmed randomiseeritud, kontrollitud III faasi uuringust (CAIRO) toetavad kapetsitabiini kasutamist algannuses 1000 mg/m² 2 nädala jooksul iga 3 nädala järel kombinatsioonis irinotekaaniga metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide esmavaliku raviks. 820 patsienti randomiseeriti sama järjestikust ravi (n = 410) või kombinatsioonravi (n = 410). Järjestikune ravi koosnes esmavaliku kapetsitabiini ravist (1250 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul), teise valiku irinotekaanravist (350 mg/m² 1. päeval) ja kolmanda valiku kombinatsioonravist kapetsitabiini (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) ja oksaliplatiiniga (130 mg/m² 1. päeval).

Kombinatsioonravi koosnes esmavaliku ravist kapetsitabiin (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) koos irinotekaaniga (250 mg/m² 1. päeval) (XELIRI) ja teise valiku ravist kapetsitabiini (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) ja oksaliplatiiniga (130 mg/m² 1. päeval). Kõiki ravitsükleid manustati 3-nädalaste intervallidega. Esmavaliku ravi puhul oli progressioonivaba elulemuse mediaanväärtus ravi saanute populatsioonis 5,8 kuud (95% CI 5,1...6,2 kuud) kapetsitabiini monoterapia ja 7,8 kuud (95% CI 7,0...8,3 kuud) XELIRI puhul (p=0,0002).

Mitmekeskuselise, randomiseeritud, kontrollitud II faasi uuringu (AIO KRK 0604) vaheanalüüsi andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist algannuses 800 mg/m² 2 nädala jooksul iga 3 nädala järel kombinatsioonis irinotekaaniga ja bevatsizumabiga metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide esmavaliku raviks. 115 patsienti randomiseeriti saama ravi kapetsitabiini koos irinotekaaniga (XELIRI) ja bevatsizumabi kombinatsiooniga: kapetsitabiin (800 mg/m² kaks korda ööpäevas kahe nädala jooksul, millele järgnes 7-päevane ravipaus), irinotekaan (200 mg/m² 30 minutit kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel) ja bevatsizumab (7,5 mg/kg 30...90 minutit kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel); kokku 118 patsienti randomiseeriti saama ravi kapetsitabiini ja oksaliplatiini pluss bevatsizumabi kombinatsiooniga: kapetsitabiin (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas kahe nädala jooksul, millele järgnes 7-päevane ravipaus), oksaliplatiin (130 mg/m² 2 tundi kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel) ja bevatsizumab (7,5 mg/kg 30...90 minutit kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel). 6. kuul oli progressioonivaba elulemus ravi saanute populatsioonis 80% (XELIRI pluss bevatsizumab) versus 74% (XELOX pluss bevatsizumab). Üldine ravivastuse sagedus (täielik ravivastus pluss osaline ravivastus) oli 45% (XELOX pluss bevatsizumab) versus 47% (XELIRI pluss bevatsizumab).

Monoterapia teise valiku ravi korral metastaatilise kolorektaalvähi ravis

II/III faasi kliinilised uuringud, milles ravimit manustati kord iga kolme nädala tagant raviskeemi järgi, viidi läbi rohkem kui 980 metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendil, kes ei allunud varasemale 5-FU ravile. Irinotekaaniga efektiivsust hinnati 765 patsiendil, kellel oli uuringusse lülitumisel dokumenteeritud progressioon 5-FU raviga.

III faas						
	Irinotekaan versus toetav ravi			Irinotekaan versus 5FU		
	Irinotekaan n = 183	Toetav ravi n = 90	p-väärtused	Irinotekaan p = 127	5-FU p = 129	p-väärtused
6 kuu progressioonivaba elulemus (%)	Ei ole asjakohane	Ei ole asjakohane		33,5*	26,7	p = 0,03
12 kuu elulemus (%)	36,2*	13,8	p = 0,0001	44,8*	32,4	p = 0,0351
Mediaanne elulemus (kuudes)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,0351

* statistiliselt oluline erinevus

455 patsiendiga läbi viidud II faasi uuringutes, milles ravimit manustati 3-nädalase intervalliga raviskeemi alusel, oli 6 kuu progressioonivaba elulemus 30% ja mediaanne elulemus 9 kuud. Mediaanne aeg progresseerumiseni oli 18 nädalat.

Lisaks on läbi viidud mittevõrdlevad II faasi uuringud 304 patsiendil, keda raviti iganädalase raviskeemi järgi, manustades 125 mg/m² intravenoosselt 90 minuti jooksul neljal järjestikusel nädalal. Järgnes kahepäevane ravipaus. Nendes uuringutes oli mediaanne aeg progresseerumiseni 17 nädalat ja elulemuse mediaanväärtus 10 kuud. Iganädalase raviskeemi järgi täheldati 193 patsiendil (algannus 125 mg/m²) võrreldes kolme nädalase raviskeemiga sarnast ohutusprofiili. Esimese vedela iste esinemise aja mediaanväärtus oli 11. päev.

Kombinatsioonravi tsetuksimabiga pärast irinotekaaniga sisaldava tsütotoksilise ravi ebaõnnestumist

Tsetuksimabi ja irinotekaaniga kombinatsioonravi tõhusust hinnati kahes kliinilises uuringus.

Kombinatsioonravi manustati kokku 356 patsiendile, kellel esines EGFR-positiivne metastaatiline

kolorektaalvähk, kes olid hiljuti saanud ebaõnnestunud ravi irinotekaani sisaldava tsütotoksilise skeemi alusel ning kellel oli Karnofsky skoor minimaalselt 60%, sellest enamikul $\geq 80\%$.

Randomiseeritud uuring EMR 62 202-007 võrdles tsetuksimabi ja irinotekaani kombinatsioonravi (218 patsienti) tsetuksimabi monoteeraapiaga (111 patsienti).

Ühevoorulises avatud uuringus IMCL CP02-9923 kasutati kombinatsioonravi 138 patsiendi ravimisel.

Nimetatud uuringutest saadud tõhususe andmed on kokkuvõtlikult toodud alljärgnevas tabelis:

Uuring	N	ORR		DCR		PFS (kuud)		OS (kuud)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Mediaan	95% CI	Mediaan	95% CI
Tsetuksimab + irinotekaan									
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
Tsetuksimab									
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

CI = usaldusintervall, DCR = haiguse kontrolli alla saamise määr (täielik ravivastus, osaline ravivastus või stabiilne seisund vähemalt 6 nädalat), ORR = objektiivse ravivastuse määr (täielik ravivastus või osaline ravivastus), OS = üldine elulemus, PFS = progresseerumisvaba elulemus.

Tsetuksimabi ja irinotekaani kombinatsioonravi oli tõhusam kui tsetuksimabi monoteeraapia, arvestades objektiivset ravivastust (ORR), haiguse kontrolli alla saamist (DCR) ja progresseerumisvaba elulemust (PFS). Randomiseeritud uuringus ei leitud mõju üldisele elulemusele (riskide suhe 0,91, $p = 0,48$).

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised andmed

Peamiste irinotekaanraviga esinenud toksiliste toimete intensiivsus (nt leukoneutropeenia ja kõhulahtisus) on seotud algravimi ja metaboliidi SN-38 ekspositsiooniga (AUC). Täheledata olulist korrelatsiooni hematoloogilise toksilisuse (vere valgeliblede ja neutrofiilide arvu vähenemine madalaima tasemeni) või kõhulahtisuse intensiivsuse ja nii irinotekaani kui metaboliit SN-38 AUC väärtuste vahel monoteeraapia korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Irinotekaaani manustamisel I faasi uuringutes 60 patsiendile annuses $100...750 \text{ mg/m}^2$ 30-minutilise intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel, selgus irinotekaani kahe- või kolmefaasiline eliminatsiooniprofiil. Keskmise plasmakliirens oli 15 l/h/m^2 ja jaotusruumala püsikontsentratsioonil (V_{ss}): 157 l/m^2 . Poolväärtusaja mediaanväärtus plasmas kolmefaasilise mudeli esimeses faasis oli 12 minutit, teises faasis 2,5 tundi ja lõpufaasis 14,2 tundi. SN-38 näitas kahefaasilist eliminatsiooniprofiili, kus keskmine lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 13,8 tundi. Irinotekaani ja SN-38 keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas, mis saavutati soovitatud annuse 350 mg/m^2 infusiooni lõpul, oli vastavalt $7,7 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ja 56 ng/ml , vastavate AUC väärtustega $34 \text{ } \mu\text{g.h/ml}$ ja 451 ng.h/ml . SN-38 farmakokineetilised parameetrid varieerusid sama indiviidi puhul suuresti.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs teostati metastaatilise kolorektaalvähiga 148 patsiendi andmete põhjal II faasi uuringutes mitme erineva raviskeemi ja annusega. Farmakokineetilised parameetrid, mis saadi kolmekambrilise jaotusmudeli põhjal, olid sarnased I faasi uuringutulemustele. Kõik uuringud on näidanud, et irinotekaani (CPT-11) ja SN-38 toime suureneb proportsionaalselt CPT-11 manustatud annusega; nende farmakokineetika ei sõltu eelnenud tsükli arvust ega manustamisskeemist.

In vitro oli irinotekaani ja SN-38 seonduvus plasmavalkudega vastavalt ligikaudu 65% ja 95%.

Plasmakontsentratsiooni ja metabolismi uuringud ¹⁴C- märgistatud ravimiga näitavad, et üle 50% intravenoosselt manustatud irinotekaani annusest eritub muutumatult, 33% eritub väljaheitega, peamiselt sapi ja 22% uriiniga.

Kaks metaboolset rada muundavad mõlemad vähemalt 12% annusest:

- hüdroolüüs karboksüülesteri toimele aktiivseks metaboliidiks SN-38. Viimane elimineeritakse peamiselt glükuroniidina ning lisaks sapi ja neerude kaudu (vähem kui 0,5% irinotekaani annusest). SN-38 glükuroniid tõenäoliselt hüdrolyseeritakse seejärel sooles.
- tsütokroom P4503A ensüümsoõltuv oksüdatsioon, mille tõttu avaneb äärmine piperidiintsükel ning tekib APC (aminopentaanhappe derivaat) ja NPC (primaarse amiini derivaat) (vt lõik 4.5).

Kõige rohkem esineb plasmas muutumatut irinotekaani, järgnevad APC, SN-38 glükuroniid ja SN-38. Ainult SN-38 omab märkimisväärsed tsütotoksilist toimet.

Irinotekaani kliirens on langenud ligikaudu 40% patsientidel, kellel on bilirubiinisaldus veres 1,5...3 korda üle normi ülemise piiri. Sellistel patsientidel annab annuse 200 mg/m² manustamine ravimi eksponeerituse plasmas, mis on võrdne 350 mg/m² manustamisega normaalsete maksaanalüüsides vähiga patsientidele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Irinotekaani ja SN-38 on mutageense toimega *in vitro* kromosoomide aberratsioonitestis CHO-rakkudel ja samuti *in vivo* mikronukleuse testis hiirtel. Ames'i testis ei ole mutageenset toimet siiski ilmnenud.

Rottidel, kellele manustati irinotekaani kord nädalas maksimaalselt 150 mg/m² (vähem kui pool inimesele soovitatud annusest) 13 nädala jooksul, ei täheldatud ühegi raviga seotud kasvaja teket 91 nädalat pärast ravi lõppu.

Irinotekaani ühekordse ja korduva manustamise toksilisuse uuringud on teostatud hiirtel, rottidel ja koertel. Peamised toksilised toimed ilmnisid vereloome- ja lümfisüsteemi poolt. Koertel täheldati hilist kõhulahtisust koos soole limaskestast atroofia ja lokaalse nekroosiga. Koertel täheldati samuti alopeetsiat. Toimete raskusaste oli seotud annusega ja pöörduv.

Reproduktsoon

Irinotekaani avaldas inimese terapeutilisest annusest väiksemates annustes rottidele ja küülikutele teratogeenset toimet. Ravitud rottidel sündinud järglastel, kellel oli ka väliseid anomaaliaid, oli viljakus vähenenud. Morfoloogiliselt normaalsetel järglastel seda ei täheldatud. Vähenes tiinete rottide platsenta mass ja järglaste loodete eluvõimelisus, sagesid kõrvalekalded käitumises.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sorbitool (E420)
Piimhape
Naatriumhüdroksiid (et reguleerida pH 3,5)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaalid
3 aastat.

Viaal pärast avamist
Pärast viaali avamist tuleb viaali sisu viivitamatult ära kasutada.

Pärast lahjendamist

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast lahjendamist kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 28 päeva temperatuuril 2 °C...8 °C, samuti toatemperatuuril (20 °C...25 °C) valguse eest kaitstult ja 48 tundi valguse käes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimused vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Merevaiguvärvi I tüüpi klaasist viaal kummist korgiga (hall fluorpolümeeriga kaetud bromobutüülkummist kork), koos kaitsva plastist kattega (*Onco-Safe*) või ilma. „*Onco-Safe*” ei ole kontaktis ravimpreparaadiga ja annab lisakaitse transportimisel, mis tõstab meditsiini- ja apteegipersonali ohutust.

Viaalid on suletud alumiiniumist ääristava kattega, millel on äratõmmatav kork.

Pakendi suurused:

40 mg/2 ml: 1 viaal, 5 viaali, 10 viaali.

100 mg/5 ml: 1 viaal, 5 viaali, 10 viaali.

150 mg/7,5 ml: 1 viaal, 5 viaali, 10 viaali.

300 mg/15 ml: 1 viaal

500 mg/25 ml: 1 viaal

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Käsitlemine

Nagu teiste kasvavajavastaste ainete puhul, tuleb ka Irinotecan Ebewet käsitleda ettevaatlikult. Ravimit võib lahjendada koolitatud personal selleks ettenähtud ruumides aseptika reegleid järgides. Peab rakendama ettevaatusabinõusid, vältimaks kontakti naha ja limaskestadega.

Lahjendamisjuhised

Irinotecan Ebewe infusioonilahuse kontsentratsioon on ette nähtud intravenoosseks infusiooniks ainult pärast eelnevat lahjendamist soovitatud lahustitega: 0,9% naatriumkloriidi või 5% glükoosi infusioonilahusega. Tõmmake vajalik kogus Irinotecan Ebewe lahuse kontsentrati aseptiliselt süstlasse ja süstige 250 ml infusioonikotti või pudelisse. Infusioonilahust tuleb ühtlase segunemise jaoks korduvalt käte vahel keerutada.

Kui viaalis on näha sadet või pärast lahjendamist tekib sade, tuleb see hävitada vastavalt tsütotoksiliste ainete käsitlemise standardprotseduuridele.

Ohutusnõuded Irinotecan Ebewe infusioonilahuse valmistamisel

1. Nõutav on tõmbekapi kasutamine ning kaitsekinnaste ja kaitsekitli kandmine. Tõmbekapi puudumisel tuleb kanda suumaski ja prille.

2. Avatud pakendeid, nt süsteviaalid ja infusioonipudelid ja kasutatud kanüülid, süstlad, kateetrid, torud ja kasutamata tsütostaatikumid, tuleb käsitseda kui ohtlikke jäätmeid ning hävitamisel järgida OHTLIKE JÄÄTMETE hävitamise kohalikke seadusi.
3. Lahuse mahavalgumisel järgige järgnevaid juhiseid:
 - kasutage kaitseriietust,
 - purunenud klaas tuleb koguda ja panna OHTLIKE JÄÄTMETE jaoks ettenähtud mahutisse,
 - kokkupuutunud pinnad tuleb pesta rohke külma veega,
 - pestud pinnad tuleb hoolikalt kuivatada ja kasutatud kuivatusmaterjal panna OHTLIKE JÄÄTMETE jaoks ettenähtud mahutisse.
4. Kui Irinotecan Ebewe satub nahale, tuleb piirkonda loputada rohke külma jooksva veega ja seejärel pesta seebi ning veega. Kui see satub limaskestadele, tuleb see hoolikalt veega maha pesta. Probleemi korral võtke ühendust arstiga.
5. Kui Irinotecan Ebewe satub silma, tuleb seda hoolikalt pesta rohke veega. Võtke otsekohe ühendust silmaarstiga.

Hävitamine

Kõik lahustamiseks, manustamiseks või muul viisil Irinotecan Ebewega kokku puutunud materjalid tuleb hävitada vastavalt tsütotoksiliste ainete käsitlemise kohalikele juhistele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

681310

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21.04.2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.10.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2018