

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irinotecan Seacross 20 mg/ml, infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Üks 2 ml viaal sisaldab 40 mg irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraati.

Üks 5 ml viaal sisaldab 100 mg irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraati.

Üks 15 ml viaal sisaldab 300 mg irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraati.

Üks 25 ml viaal sisaldab 500 mg irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraati.

INN. *Irinotecanum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

sorbitool (E420) 45 mg/ml ja naatrium (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat: (pH 3,0...4,0)

Selge, kollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaugelearenenud kolorektaalvähi ravi:

- kombinatsioonis 5-fluorouratsiili ja foliinhappega kaugelearenenud vähi korral ilma eelneva kemoterapiata.
- monoterapiana patsientidel, kellel ravi 5-fluorouratsiili sisaldava raviskeemiga ei ole tulemusi andnud.
- kombinatsioonis tsetuksimabiga epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) ekspressiooniga, metsikut tüüpi KRAS geeniga metastaatilise kolorektaalvähi raviks patsientidel, kes ei ole eelnevalt saanud metastaatilise haiguse ravi või kui irinotekaan 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. Irinotekaan infusioonilahust tuleb manustada infusioonina perifeersesse või tsentraalsesse veeni.

Manustamisviis

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Irinotekaan on tsütotoksiline; lahjendamise juhised ja ettevaatusabinõud ravimi hävitamiseks ja käsitsemiseks vt lõik 6.6

Irinotekaani ei tohi manustada intravenosse booluse ega intravenoosse infusioonina, mis kestab vähem kui 30 minutit või rohkem kui 90 minutit.

Soovitatav annus

Monoteraapia (varem ravitud patsiendid)

Irinotecan Seacross'i soovitatav annus on 350 mg/m², manustatuna intravenoosse infusioonina 30...90 minuti jooksul iga kolme nädala järel (vt lõigud 4.4 ja 6.6).

Kombineeritud ravi (varem ravimata patsiendid)

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

- Irinotekaanvesinikkloriid ja 5FU/FA iga 2 nädala järel.

Irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi soovitatav annus on 180 mg/m² iga 2 nädala järel, manustatuna intravenoosse infusioonina 30...90 minuti jooksul, millele järgnevad foolhappe ja 5-fluorouratsiili infusioonid.

Annustamist ja manustamisviisi samaaegsel manustamisel koos tsetuksimabiga, vaata selle ravimi omaduste kokkuvõtet.

Tavaliselt manustatakse sama annus irinotekaani, mis kasutati ka eelnevate irinotekaani ravitsükli ajal. Irinotekaani manustatakse vähemalt 1 tund pärast tsetuksimabi infusiooni lõppu.

Bevatsizumabi annustamist ja manustamisviisi vaata bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõttes.

Kapetsitabiini annustamist ja manustamisviisi kombinatsioonravis, vaata lõik 5.1 ja vastavaid lõike kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttes.

Annuse kohandamine

Irinotekaani tohib kasutada pärast taastumist kõigist kõrvalnähtudest nii, et nende raskusaste NCI-CTC (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*, Rahvusliku Vähiinstituudi Sagedasemate Kõrvaltoimete Kriteeriumid) järgi oleks 0 või 1 ja raviga seotud diarröa oleks täielikult taandunud.

Järgmise ravitsükli alguses tuleb irinotekaani ning ka 5FU annust vähendada infusioonile eelnenud perioodil esinenud raskeimale kõrvaltoimele vastavalt. Et võimaldada taastuda raviga seotud kõrvaltoimetest, tuleb ravi 1 kuni 2 nädalat edasi lükata.

Irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi ja/või 5FU annust peaks vajadusel vähendada 15...20% järgmiste kõrvalnähtude esinemisel:

- hematoloogiline toksilisus [4. raskusastme neutropeenia), febriline neutropeenia (3...4. raskusastme neutropeenia ja 2...4. astme palavik), trombotsütopeenia ja leukopeenia (4. aste)],
- mittehematoloogiline toksilisus (3...4. raskusaste).

Irinotekaani koosmanustamisel tsetuksimabiga peab järgima annuse kohaldamise soovitusi vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele. Kasutamisel kombinatsioonis kapetsitabiiniga 65-aastastel või vanematel patsientidel on soovitatav kapetsitabiini algannuse vähendamine tasemele 800 mg/m² kaks korda ööpäevas vastavalt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttele. Vaadake palun ka soovitusi annuse kohandamise kohta kombinatsioonravi korral kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttes.

Ravi kestus

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

Patsientide erigrupid

Maksakahjustusega patsiendid:

Monoteraapia: Irinotecan Seacross algannuse määramisel patsientidele, kelle üldseisund on ≤ 2 , tuleb lähtuda bilirubiini tasemest veres (kuni 3 korda üle normi ülemise piiri). Patsientidel, kellel esineb hüperbilirubineemia ning protrombiiniaeg on üle 50%, on irinotekaani kliirens langenud (vt lõik 5.2) ja seetõttu hematotoksilisuse risk suurenenud. Seega peab nendel patsientidel kord nädalas kontrollima täielikku verevalemit.

- Patsientidel, kelle bilirubiinisisaldus on suurenenud kuni 1,5 korda üle normi ülemise piiri, on irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi soovitatav annus 350 mg/m².
- Patsientidel, kelle bilirubiinisisaldus on suurenenud 1,5...3 korda üle normi ülemise piiri, on irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi soovitatav annus 200 mg/m².
- Patsientidele, kelle bilirubiinisisaldus on suurenenud 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 nendel patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad:

Eakatel ei ole spetsiifilisi farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Selles patsientide grupis tuleb annust siiski hoolikalt valida, kuna neil esineb sagedamini bioloogiliste funktsioonide langust. Neid patsiente tuleb intensiivsemalt jälgida (vt lõik 4.4).

Lapsed: irinotekaani ei tohi lastel kasutada.

4.3 Vastunäidustused

- Krooniline põletikuline soolehaigus ja/või soolesulgus (vt lõik 4.4).
- Anamneesis rasked ülitundlikkusreaktsioonid irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi või Irinotecan Seacross'i infusioonilahuse kontsentratsiooni ükskõik millise abiaine suhtes.
- Imetamine (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Bilirubiinisisaldus >3 korda üle normi ülemise piiri (vt lõik 4.4).
- Luuüdi raske puudulikkus.
- WHO skaala järgi üldseisund >2.
- Kasutamine koos naistepuna ürdiga (vt lõik 4.5).

Täiendavad tsetuksimabi, bevatsizumabi või kapetsitabiini vastunäidustused, vt nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Irinotecan Seacross'i tohib kasutada tsütotoksilise kemoteraapia manustamisele spetsialiseeritud asutustes ja seda tohib kasutada ainult vähivastase kemoteraapia kasutamise osas kvalifitseeritud arsti järelevalve all.

Kõrvaltoimete iseloomu ja esinemissagedust arvestades võib Irinotecan Seacross'i määrata vaid järgmistel juhtudel pärast oodatava kasu võrdlemist võimalike riskidega:

- riskiteguriga patsiendid, eriti need, kelle üldseisundi hinne = 2 WHO järgi;
- harvadel juhtudel, kui ei peeta tõenäoliseks, et patsiendid järgivad kõrvaltoimetega toimetulemise ravisoovitusi (vajadus viivitamatu ja pikaajalise kõhulahtisuse ravi järele koos suure

vedelikukoguse manustamisega hilise kõhulahtisuse tekke korral). Selliseid patsiente soovitatakse jälgida rangelt haigla tingimustes.

Monoteraapia korral Irinotecan Seacross'iga manustatakse seda tavaliselt iga 3 nädala järel. Patsientidel, kes vajavad sagedasemat jälgimist või kellel on eriti suur risk raske neutropeenia tekkeks, võib kaaluda iganädalast manustamisskeemi (vt lõik 5.1).

Hiline kõhulahtisus

Patsiente tuleb informeerida hilise kõhulahtisuse tekke võimalusest rohkem kui 24 tundi pärast irinotekaani manustamist ja mistahes ajal enne järgmist tsüklit. Monoteraapia korral tekkis esimene vedel iste keskmiselt 5. päeval pärast irinotekaani infusiooni. Patsiendid peavad sellest kiiresti informeerima oma arsti ja viivitamatult alustama adekvaatse raviga.

Suurem kõhulahtisuse risk on patsientidel, kes on varem saanud kõhu-/vaagna elundite piirkonna kiiritusravi, kellel esineb hüperleukotsütoos enne ravi alustamist, kelle üldseisundi staatus on ≥ 2 ja naissoost patsientidel. Kui kõhulahtisust korralikult ei ravita, võib see osutuda eluohtlikuks, eriti juhul, kui patsiendil esineb samaaegselt neutropeenia.

Niipea, kui tekib esimene vedel iste, peab patsient hakkama jooma suurtes kogustes elektrolüüte sisaldavat vedelikku ning viivitamatult tuleb alustada kõhulahtisuse raviga. Kõhulahtisusevastase ravi määrab osakond, kus irinotekaani manustati. Haiglast väljakirjutamisel peab patsient hankima talle määratud ravimid, et ta saaks kõhulahtisuse raviga alustada kohe selle ilmnemisel. Lisaks peab patsient kõhulahtisuse ilmnemisel koheselt informeerima oma arsti või irinotekaani manustanud osakonda.

Praegusel ajal soovitatakse kõhulahtisuse raviks loperamiidi suurtes annustes (algannus 4 mg, edasi 2 mg iga 2 tunni järel). Sellist ravi tuleb jätkata 12 tundi pärast viimast vedelat istet ja seda ei tohi muuta. Mitte mingil juhul ei tohi loperamiidi manustada sellistes annustes kauem kui 48 järjestikuse tunni jooksul, kuna esineb paralüütilise iileuse oht, kuid 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.

Alljärgnevatel juhtudel on soovitatav lisaks antibiootikumide manustamisele kõhulahtisust ravida haiglas:

- kõhulahtisusega kaasneb palavik,
- raskekujuline kõhulahtisus (vajab intravenoosset rehydratsiooni),
- kõhulahtisus ei lahene 48 tunni jooksul vaatamata loperamiidi manustamisele suures annuses.

Loperamiidi ei tohi manustada profülaktiliselt, isegi neile patsientidele, kellel eelmiste tsüklite käigus on tekkinud hiline kõhulahtisus.

Patsientidele, kellel on anamneesis raske kõhulahtisus, soovitatakse järgnevate tsüklite puhul annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

Hematoloogia

Ravikuuri ajal irinotekaaniga soovitatakse kord nädalas kontrollida täielikku verevalemit. Patsiente tuleb teavitada neutropeenia riskidest ja palaviku tähtsusest. Febriilset neutropeeniat (kehatemperatuur $> 38^{\circ}\text{C}$ ja neutrofiile ≤ 1000 rakku/mm³) tuleb kiiresti ravida haiglatiingimustes intravenoossete laia toimespektriga antibiootikumidega.

Patsientidel, kellel on esinenud raskeid hematoloogilisi kõrvaltoimeid, soovitatakse järgmise infusiooni ajal annust vähendada (vt lõik 4.2).

Raske kõhulahtisuse korral on suurenenud infektsioonide ja hematoloogilise toksilisuse risk. Raske kõhulahtisuse korral peab patsiendil määrama täieliku verevalemi.

Maksakahjustus

Enne ravi algust ja enne iga uut ravitsükli tuleb määrata maksafunktsiooni näitajad. Patsientidel, kellel irinotekaani kliirensi aeglustumise tõttu on bilirubiinisaldus suurenenud 1,5...3 korda üle normi ülemise piiri (vt lõik 5.2) ja seetõttu hematoloogiliste kõrvaltoimete risk suurem, tuleb kord nädalas kontrollida täielikku verevalemit. Patsiendid, kellel bilirubiinisaldus on suurenenud enam kui 3 korda üle normi ülemise piiri, vt lõik 4.3.

Iiveldus ja oksendamise

Iga kord enne irinotekaani kasutamist soovitatakse profülaktiliselt manustada antiemeetikume. Iiveldusest ja oksendamisest on teatatud sageli. Kui oksendamisega kaasneb hiline kõhulahtisus, tuleb patsient ravi saamiseks viivitamatult hospitaliseerida.

Äge kolinergiline sündroom

Ägeda kolinergilise sündroomi ilmnemisel (määratletud kui varane kõhulahtisus koos muude sümptomitega, nagu higistamine, kõhukrampid, pisara- ja süljevool) tuleb vastunäidustuste puudumisel manustada atropiinsulfaati (250 mikrogrammi nahaalusi) (vt lõik 4.8). Astmaga patsientide puhul tuleb ravimit manustada ettevaatusega. Kui patsiendil on anamneesis äge ja raske kolinergiline sündroom, soovitatakse järgnevate irinotekaani annuste manustamisel profülaktiliselt kasutada atropiinsulfaati.

Hingamisteede häired

Üks aeg-ajalt esinev irinotekaani kõrvaltoime on interstitsiaalne kopsuhaigus, mis avaldub kopsuinfiltreeritud tekkega. Interstitsiaalne kopsuhaigus võib olla surmaga lõppev. Interstitsiaalse kopsuhaiguse tekkega seotud võimalike riskifaktorite hulka kuuluvad pneumotoksiliste ravimite kasutamine, kiiritusravi ja kolooniaid stimuleerivate faktorite kasutamine. Riskifaktoritega patsiente tuleb respiratoorsete nähtude osas hoolikalt jälgida nii enne ravi kui ravi ajal irinotekaaniga.

Ekstrasvasatsioon

Kuigi irinotekaani ei tekita teadaolevalt vilt, tuleb olla ettevaatlik, et vältida ekstrasvasatsiooni ja infusioonikohta tuleb jälgida põletikunähtude tekkimise suhtes. Ekstrasvasatsiooni tekke korral on soovitatav seda kohta loputada ja panna peale jääd.

Eakad

Et eakatel patsientidel esineb sagedamini bioloogiliste funktsioonide, eriti maksafunktsiooni langust, tuleb nende patsientide puhul Irinotecan Seacross'i annust valida ettevaatlikult (vt lõik 4.2).

Krooniline põletikuline soolehaigus ja/või soolesulgus

Ravi irinotekaaniga ei tohi rakendada enne soolesulguse lahenemist (vt lõik 4.3).

Neerukahjustusega patsiendid

Nendel patsientidel ei ole uuringuid teostatud (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Südame häired

Pärast ravi irinotekaaniga on täheldatud südamelihase isheemilist kahjustust, peamiselt patsientidel, kellel oli eelnevalt südamehaigus, teised südamehaiguse teadaolevad riskifaktorid või kes on enne saanud tsütotoksilist keemiaravi (vt lõik 4.8).

Seega tuleb teadaolevate riskifaktoritega patsiente hoolikalt jälgida ja rakendada meetmeid kõikide muudetavate riskifaktorite (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 saavate patsientide vaktsineerimist elusvaktsiiniga tuleb vältida. Manustada võib surmatud või inaktiveeritud vaktsiine, kuigi vastus sellistele vaktsiinidele võib olla nõrgem.

Muud

Kuna see ravim sisaldab sorbitooli, ei tohi seda kasutada kaasasündinud fruktoositalumatuse korral.

Harvadel juhtudel on patsientidel, kellel esines dehüdratsioon diarröa ja/või oksendamise tagajärjel või sepsis, täheldatud neerupuudulikkuse, hüpotensiooni või tsirkulatoorse šoki teket.

Ravi ajal ja vähemalt kolm kuud pärast ravi lõppu tuleb kasutada rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Irinotekaani samaaegne kasutamine koos CYP3A4 tugevate inhibiitorite (nt ketokonasool) või indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, naistepuna ürt) võib muuta irinotekaani metabolismi ja seda tuleks vältida (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ei saa välistada koostoimet irinotekaani ja neuromuskulaarsete blokaatorite vahel. Kuna irinotekaani on antikolinergiline toime, võivad antikolinergilise aktiivsusega ravimid pikendada suksametooniumi neuromuskulaarset blokeerivat toimet ja avaldada vastupidist toimet mittedepolariseerivate ravimite neuromuskulaarsele blokaadile.

Mitmed uuringud on näidanud, et manustamine koos CYP3A-d aktiveerivate antiepileptiliste ravimitega (nt karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin) viib irinotekaani, SN-38 ja SN-38 glükuronidi toime vähenemiseni ja vähendab nende farmakodünaamilist toimet. Nende antiepileptikumide toime kajastus SN-38 ja SN-38G AUC 50% või suuremas languses. Lisaks tsütokroom P450 3A ensüümi indutseerimisele võivad suurenenud glükuronidatsioon ja täiendav sapieritus etendada olulist osa irinotekaani ja tema metaboliitide ekspositsiooni vähenemises.

Üks uuring näitas, et manustamine koos ketokonasooliga langetab APC (aminopentaanhappe derivaat) AUC-d 87% ja tõstab SN-38 AUC-d 109% võrreldes irinotekaani manustamisega üksi.

Ettevaatust tuleb rakendada patsientide puhul, kes irinotekaani samaaegselt kasutavad ravimeid, mis teadaolevalt inhibeerivad (nt ketokonasool) või indutseerivad (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin) tsütokroom P4503A4 vahendusel toimuvat ravimite metabolismi. Irinotekaani ja selle metaboolse raja inhibiitori/indutseerija samaaegne manustamine võib mõjutada irinotekaani metabolismi ja nende samaaegset kasutamist tuleb vältida (vt lõik 4.4).

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

Manustamine kombineeritud raviskeemina koos 5-fluoruratsiili/foliinhappega ei mõjuta irinotekaani farmakokineetikat.

Atasaviirsulfaat. CYP3A4 ja UGT1A1 inhibiitori atasaviirsulfaadi koosmanustamine võib suurendada irinotekaani aktiivse metaboliidi SN-38 süsteemset ekspositsiooni. Arstid peavad sellega arvestama nende ravimite koosmanustamisel.

Kõigile tsütotoksilistele ainetele omased koostoimed

Tavaline on kasutada antikoagulante, sest kasvajaalaste haiguste korral esineb risk trombootilisteks tüsistusteks. Kui antikoagulantidena on näidustatud K-vitamiini antagonistide kasutamine, on vajalik sageli jälgida INR-i (*International Normalised Ratio*, rahvusvaheline standardsuhe) nende kitsa terapeutilise indeksi, vere trombogeensuse isikutevahelise suure varieeruvuse tõttu ja võimaluse tõttu, et esinevad koostoimed suukaudsete antikoagulantide ja vähivastase kemoterapeutikumide vahel.

Samaaegne kasutus vastunäidustatud

- Kollalapalaviku vaktsiin; risk surmaga lõppeva generaliseerunud reaktsiooni tekkeks vaktsiinide suhtes.

Samaaegne kasutus mittesoovitav

- Nõrgestatud elusvaktsiinid (v.a kollapalaviku vaktsiin); süsteemse, potentsiaalselt surmaga lõppeva haiguse (nt nakkused) risk. Risk on suurem patsientidel, kellel immuunsus on haiguse tõttu juba langenud.

Kasutada inaktiveeritud vaktsiini, kui see on olemas (poliomüeliit).

- Fenütoiin; krampide ägenemise risk, sest tsütotoksiline ravim vähendab fenütoiini imendumist seedetraktis, või kasvab mürgistuse risk fenütoiini põhjustatud suurema maksametabolismi tõttu.

Samaaegne kasutus, millega tuleb arvestada

- Tsüklosporiin, takroliimus; liigne immuunsuse mahasurumine lümfoproliferatsiooni riskiga.

Puudub tõestus selle kohta, et tsetuksimab mõjutaks irinotekaani ohtusprofiili või vastupidi.

Spetsiaalselt läbiviidud ravimite koostoime uuringu tulemused ei näidanud bevatsizumabi olulist mõju irinotekaani ja selle aktiivse metaboliidi SN-38 farmakokineetilistele omadustele. See ei välista aga toksilise mõju suurenemist farmakoloogiliste omaduste tõttu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Irinotekaani kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad.

Loomkatsed on näidanud, et irinotekaan on embrüotoksilise ja teratogeense toimega. Seetõttu ei tohi loomuringute tulemuste põhjal ja irinotekaani toimemehhanismi tõttu Irinotecan Seacross'i raseduse ajal kasutada, kui see ei ole selgelt vajalik.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised ja mehed peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid nii ravi ajal kui ka vastavalt kuni 1 kuu ning 3 kuud pärast ravi lõppu.

Imetamine

Lakteerivate rottide piimas on leitud ¹⁴C-irinotekaani. Ei ole teada, kas irinotekaan eritub inimese rinnapiima. Rinnaga toitmine tuleb katkestada ravi ajaks irinotekaaniga, kuna esineb kõrvaltoimete tekke risk imikutel (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Puuduvad andmed irinotekaani toime kohta inimese fertiilsusele. Loomadel on dokumenteeritud irinotekaani kahjulikke toimeid järglaste fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb hoiatada pearingluse või nägemishäirete tekkimise võimaluse eest, mis võivad tekkida 24 tunni jooksul pärast manustamist ning soovitada nende sümptomite ilmnemisel autojuhtimist või masinatega töötamist vältida.

4.8 Kõrvaltoimed

Selles lõigus on toodud kõrvaltoimed irinotekaani kohta. Ei ole tõendeid, et irinotekaan mõjutaks tsetuksimabi ohtusprofiili või vastupidi. Lisakõrvaltoimed kasutamisel koos tsetuksimabiga olid sarnased tsetuksimabi kasutamisel esinevate kõrvaltoimetega (nt aknetaoline lööve 88%). Teavet irinotekaani kõrvaltoimete kohta koos tsetuksimabiga vaadake ka vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Informatsiooni kõrvaltoimete kohta, mis esinevad kombinatsiooni irinotekaan ja bevatsizumab kasutamisel, vt bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kapetsitabiini ja irinotekaani kombinatsioonravis ilmnenud kõrvaltoimed, mis võivad esineda lisaks kapetsitabiini monoterapia korral märgituile 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: febriilne 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 märgituile 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 ja bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõtetes.

Järgnevad andmed kõrvaltoimete kohta, mis on võimalikult või tõenäoliselt seotud irinotekaani manustamisega monoterapiana soovitatud annuses 350 mg/m², on saadud 765 patsiendilt ja 145 patsiendilt irinotekaani kombineerimisel 5FU/FA-ga manustatuna kahenädalase intervalliga skeemi järgi soovitatavas annuses 180 mg/m².

Esinemissageduse hinnang: 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 ($< 1/10\ 000$).

Seedetrakti häired

Hiline kõhulahtisus

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

Monoterapia korral:

Väga sage: 20%-l patsientidest tekkis raske diarröa, kes järgisid diarröa ravisoovitusi. 14%-l hinnatud tsüklitest esines raske kõhulahtisus. Esimene vedel iste tekkis keskmiselt 5 päeva pärast irinotekaani infusiooni.

Kombineeritud ravi korral:

Väga sage: raske diarröa tekkis 13,1%-l patsientidest, kes järgisid diarröa ravisoovitusi. Hinnatud ravitsüklitest 3,9%-i puhul esines raske diarröa.

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

Iiveldus ja oksendamine

Monoterapia korral:

Väga sage: rasket iiveldust ja oksendamist esines ligikaudu 10%-l antiemeetikumidega ravitud patsientidest.

Kombineeritud ravi korral:

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

Dehüdratsioon

Sage: kirjeldatud on dehüdratsiooni episoode, mis on enamasti olnud seotud diarröa ja/või oksendamisega.

Aeg-ajalt: patsientidel, kellel esines diarröa ja/või oksendamise tagajärjel dehüdratsioon, on tekkinud neerupuudulikkus, hüpertensioon või kardiovaskulaarne puudulikkus.

Muud seedetrakti häired

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

- monoterapia korral vähem kui 10%-l patsientidest,

- kombinatsioonravi korral 3,4%-l patsientidest.

Aeg-ajalt: soolesulgus, iileus või seedetrakti verejooks.

Harv: koliit, sealhulgas tüfliit, isheemiline ja haavandiline koliit ning sooleperforatsioon.

Muudest kergetest kõrvaltoimetest on esinenud anoreksiat, kõhuvalu ja mukosiiti.

Harvadel juhtudel on irinotekaanraviga seostatud sümptomaatilist või asümptomaatilist pankreatiiti.

Vere häired

Neutropeeniat on annust piirav toksiline toime. Neutropeeniat oli pöörduv ja mittekumuleeruv; madalseis oli keskmiselt 8. päeval nii monoterapia kui kombineeritud ravi korral.

Monoterapia korral:

Väga sage: neutropeeniat täheldati 78,7%-l patsientidest ja rasket neutropeeniat (neutrofiilide arv <500 rakku/mm³) 22,6%-l patsientidest. Hinnatavatest ravitsüklitest oli 18%-l neutrofiilide arv alla 1000 rakku/mm³, sealhulgas 7,6%-l alla 500 rakku/mm³. Täielik paranemine saavutati tavaliselt 22. päevaks.

Sage: palavikku koos raske neutropeeniaga täheldati 6,2%-l patsientidest ja 1,7%-l ravitsüklitest. Infektsioonid esinesid ligikaudu 10,3%-l patsientidest (2,5%-l tsüklitest) ja need olid seotud raske neutropeeniaga ligikaudu 5,3%-l patsientidest (1,1%-l tsüklitest) ning lõppesid surmaga kahel juhul.

Aneemiat registreeriti ligikaudu 58,7%-l patsientidest (8%-l oli hemoglobiin < 8 g/dl ja 0,9%-l oli hemoglobiin < 6,5 g/dl).

Trombotsütopeeniat ($\leq 100\ 000$ rakku/mm³) täheldati 7,4%-l patsientidest ja 1,8%-l ravitsüklitest, sealhulgas trombotsüütide arvuga $\leq 50\ 000$ rakku/mm³ 0,9%-l patsientidest ja 0,2%-l tsüklitest. Peaaegu kõik patsiendid paranesid 22 päeva jooksul.

Kombineeritud ravi korral:

Väga sage: neutropeeniat täheldati 82,5%-l patsientidest ja raskel kujul (neutrofiilide arv <500 rakku/mm³) esines see 9,8%-l patsientidest. Hinnatavatest ravitsüklitest 67,3% puhul oli neutrofiilide arv alla 1000 rakku/mm³, sealhulgas 2,7%-l alla 500 rakku/mm³. Täielik paranemine saavutati tavaliselt 7...8 päeva jooksul.

Sage: palavikku koos raske neutropeeniaga täheldati 3,4%-l patsientidest ja 0,9%-l ravitsüklitest.

Infektsioonid esinesid ligikaudu 2%-l patsientidest (0,5% tsüklitest) ja olid seotud raske neutropeeniaga ligikaudu 2,1%-l patsientidest (0,5% tsüklitest) ning lõppesid surmaga ühel juhul.

Aneemiat täheldati 97,2%-l patsientidest (2,1%-l oli hemoglobiin <8 g/dl).

Trombotsütopeeniat (<100 000 rakku/mm³) täheldati 32,6%-l patsientidest ja 21,8%-l ravitsüklitest. Ühtegi raske trombotsütopeenia juhtu (<50 000 rakku/mm³) ei esinenud.

Väga harv: teatatud on ühest perifeerse trombotsütopeenia juhust trombotsüütidevastaste antikehade tekkega.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt: patsientidel, kellel on esinenud sepsis, täheldati neerupuudulikkuse, hüpotensiooni või kardiovaskulaarse puudulikkuse teket.

Üldised häired ja infusioonikoha reaktsioonid

Äge kolinergiline sündroom

Rasket mööduvat ägedat kolinergilist sündroomi on täheldatud 9%-l monoterapiat saanud patsientidel ja 1,4%-l kombineeritud ravi saanud patsientidel. Põhiliste sümptomitena on täheldatud varajast diarröad ja mitmeid teisi sümptomeid, nagu kõhuvalu, konjunktiviit, riniit, hüpotensioon, vasodilatatsioon, higistamine, külmavärinad, ebamugavustunne, pearinglus, nägemishäired, pupilli ahenemine, pisaravool ja suurenenud suljeeritus, mis ilmnevad irinotekaani infusiooni käigus või esimese 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Need sümptomid kaovad pärast atropiini manustamist (vt lõik 4.4).

Asteenia oli raskekujuline vähem kui 10%-l patsientidest monoterapia ja 6,2%-l kombinatsioonravi korral. Selget seost selle kõrvaltoime ja irinotekaani manustamise vahel ei ole leitud.

Palavikku ilma kaasneva infektsiooni ja raskekujulise neutropeeniata esines 12%-l monoterapiat ja 6,2%-l kombinatsioonravi saanutest.

Aeg-ajalt: on teatatud kergekujulistest infusioonikoha reaktsioonidest.

Südame häired

Harva on esinenud hüpertensiooni infusiooni ajal või selle järgselt.

Respiratoorsed häired

Aeg-ajalt: interstiitsiaalne kopsuhaigus, mis esineb kopsuinfiltraatide näol. Vahetult pärast infusiooni on esinenud ka düspnoed (vt lõik 4.4).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: pöörduv alopeetsia.

Aeg-ajalt: kergekujulised nahareaktsioonid.

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: kergekujulised allergilised reaktsioonid.

Harv: anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Harv: teatatud on varastest toimetest, nagu lihaskontraktsioonid või krampid ning paresteesia.

Laboratoorsed analüüsid

Sage: monoterapia korral esines pöörduvat ja kergelt kuni mõõdukat transaminaaside, alkaalse fosfataasi või bilirubiini tõusu seerumis vastavalt 9,2%, 8,1% ja 1,8% patsientidest, kellel ei esinenud progresseeruvaid maksa metastaase. Mööduvat ja kergelt kuni mõõdukat seerumi kreatiniinisalduse suurenemist registreeriti 7,3% patsientidest. Kombinatsioonravi korral täheldati 1% patsientidel mööduvat 3. raskusastme bilirubiini seerumitaset.

Väga sage: kombinatsioonravi korral esines mööduvat (1. ja 2. astme) seerumi SGPT (seerumi glutamaat-püruvaadi transaminaas), SGOT (seerumi glutamaat-oksaloatsetaadi transaminaas), alkaalse fosfataasi või bilirubiini tõusu vastavalt 15%, 11%, 11% ja 10% progresseeruvate maksa metastaasideta patsientidest. Mööduvaid 3. astme muutusi täheldati vastavalt 0%, 0%, 0% ja 1% patsientidest. 4. astme muutusi ei täheldatud.

Väga harv: amülaasi ja/või lipaasi aktiivsuse tõus.

Harv: hüpokaleemia ja hüponatreemia, mis on peamiselt seotud kõhulahtisuse ja oksendamisega.

Närvisüsteemi häired

Väga harv: mööduvad kõnehäired, mis on seotud irinotekaani infusiooniga.

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 annuste korral, mis ületasid ligikaudu kahekordselt soovitatava terapeutilise annuse. Kõige olulisemad täheldatud kõrvaltoimed olid raske neutropeenia ja raske kõhulahtisus. Irinotekaani antidooti pole teada. Kõhulahtisusest tingitud dehüdratsiooni vältimiseks ning infektsioossete komplikatsioonide raviks tuleb rakendada maksimaalset toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antineoplastilised ja immunomoduleerivad ained
ATC-kood: L01XX19

Eksperimentaalsed andmed

Irinotekaan on poolsünteetiline kamptotetsiini derivaat. See on kasvavastane aine, mis toimib DNA topoisomeraas I spetsiifilise inhibiitorina. Ta metaboliseerub enamikes kudedes karboksüülesteraaasi vahendusel SN-38-ks, mis leiti olevat aktiivsem kui irinotekaan puhastatud topoisomeraas I suhtes ja tsütotoksilisem kui irinotekaan mitmete hiirte ja inimese kasvajakude suhtes. Irinotekaani või SN-38 poolt DNA topoisomeraas I inhibeerimine põhjustab ühe DNA spiraali kahjustusi, mis blokeerib DNA replikatsioonikahvli ja põhjustab tsütotoksilisust. Tsütotoksiline aktiivsus sõltub ajast ja toimub spetsiifiliselt S-faasis.

In vitro ei tundud irinotekaani ja SN-38 oluliselt ära P-glükoproteiin MDR poolt, ja nende tsütotoksiline aktiivsus avaldub doksorubitsiin- ja vinblastiinresistentsete rakkude suhtes.

Veelgi enam, irinotekaanil on lai kasvavastane aktiivsus *in vivo* hiirte kasvajamudelitel (P03 pankrease juhade adenokartsinoom, MA16/C rinnanäärme adenokartsinoom, C38 ja C51 jämesoole adenokartsinoom) ja inimese ksenograftide vastu (Co-4 jämesoole adenokartsinoom, Mx-1 rinnanäärme adenokartsinoom, ST-15 ja SC-16 mao adenokartsinoom).

Irinotekaan on samuti aktiivne P-glükoproteiini MDR ekspressiooniga kasvajate suhtes (vinkristiin- ja doksorubitsiinresistentsete P388 leukeemiad).

Lisaks kasvavastasele aktiivsusele on irinotekaani peamiseks farmakoloogiliseks toimeks atsetüülkoliinesteraasi inhibeerimine.

Kliinilised andmed

Metastaatilise kolorektaalvähi esmavaliku kombinatsioonravi

Kombineeritud ravi foliinhappe ja 5-fluorouratsiiliga

III faasi uuring viidi läbi 385 eelnevalt ravimata metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendil, kasutades iganädalast või kahepäevast skeemi (vt lõik 4.2). Kahenädalase skeemi korral järgneb esimesel päeval irinotekaani infusioonile annuses 180 mg/m² (manustatuna üks kord kahe nädala jooksul) foliinhappe infusioon (200 mg/m² 2-tunnise intravenoosse infusioonina) ja 5-fluorouratsiil (400 mg/m² intravenoosse bolusena ning edasi 600 mg/m² 22-tunnise infusioonina). Teisel päeval manustatakse foliinhapet ja 5-fluorouratsiili samades annustes ja sama skeemi järgi. Iganädalase skeemi korral järgneb irinotekaani 80 mg/m² infusioonile foliinhappe infusioon (500 mg/m² 2-tunnise intravenoosse infusioonina) ja siis 5-fluorouratsiil (2300 mg/m² 24-tunnise intravenoosse infusioonina) kuue nädala vältel.

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

	Kombineeritud ravi (n=198)		Iganädalane skeem (n=50)		2-nädalane skeem (n=148)	
	Irinotekaan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekaan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekaan +5FU/FA	5FU/FA
Ravivastuse määr (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p väärtus	p<0.001		p=0.045		p=0.005	
Mediaanne aeg progressioonini (kuudes)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p väärtus	p<0.001		NS		p=0.001	
Mediaanne ravivastuse kestus (kuudes)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p väärtus	NS		p=0,043		NS	
Mediaanne ravivastuse ja stabilisatsiooni kestus (kuudes)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p väärtus	p<0,001		NS		p=0,003	
Mediaanne aeg ravi ebaõnnestumiseni (kuudes)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p väärtus	p=0,0014		NS		p<0,001	
Mediaanne elulemus (kuudes)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p väärtus	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluorouratsiil, FA: foliinhape, NS: ei ole oluline, *: protokollil järgiv populatsiooni analüüs

Iganädalase raviskeemi korral esines rasket kõhulahtisust 44,4%-l patsientidest, kes said raviks irinotekaani koos 5FU/FA-ga ning 25,6%-l ainult 5FU/FA-ga ravitustest. Rasket neutropeeniat (neutrofiilide arv <500 rakku/mm³) esines irinotekaani ja 5FU/FA kombineeritud ravi korral 5,8%-l patsientidest ja 2,4%-l ainult 5FU/FA-ga ravitud patsientidest. Peale selle oli keskmine aeg püsiva seisundi halvenemiseni irinotekaani ja 5FU/FA grupis märkimisväärselt pikem kui ainult 5FU/FA grupis (p=0,046).

Elukvaliteeti hinnati selles III faasi uuringus EORTC QLQ-C30 küsimustiku abil. Aeg püsiva halvenemise tekkeni oli irinotekaani gruppides pidevalt pikem. Üldine tervislik seisund/elukvaliteet oli kombinatsioonravi grupis veidi parem, kuigi statistiliselt mitteolulisel määral, näidates, et irinotekaani kombinatsioonravi efektiivsust on võimalik saavutada ilma elukvaliteeti mõjutamata.

Kombinatsioonravi bevatsizumabiga

III-faasi randomiseeritud, topeltpimedas aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus hinnati bevatsizumabi kasutamist koos irinotekaani/5FU/FA esmavaliku ravimina jämesoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientide raviks (uuring AVF2107g). Bevatsizumabi lisamine irinotekaan/5FU/FA ravile andis tulemuseks üldise elulemuse statistiliselt olulise tõusu. Kliinilist kasu, mõõdetuna üldise elulemusena, nähti kõikides eelmääratletud patsientide alagruppides, k.a vanuse, soo, sooritusvõime, primaarse kasvaja kolde lokalisatsiooni, kaasatud organite arvu ja metastaatilise haiguse kestvusega määratud gruppides. Vaadake ka bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõtet. AVF2107g uuringu efektiivsuse tulemused on summeeritud alljärgnevas tabelis.

AVF2107g		
	1 grupp irinotekaan/5FU/FA + Platseebo	2 grupp irinotekaan/5FU/FA + Avastiin ^a
Patsientide arv	411	402
Üldine elulemus		
Mediaanne aeg (kuudes)	15,6	20,3
95% usaldusvahemik	14,29...16,99	18,46...24,18
Riski suhe ^b		0,660
p-väärtus		0,00004
Progressioonivaba elulemus		
Mediaanne aeg (kuudes)	6,2	10,6

Riski suhe		0,54
p-väärtus		< 0,0001
Üldine ravivastuse määr		
Määr (%)	34,8	44,8
95% CI	30,2...39,6	39,9...49,8
p-väärtus		0,0036
Ravivastuse kestvus		
Mediaanne aeg (kuudes)	7,1	10,4
25...75 protsentiil (kuudes)	4,7...11,8	6,7...15,0

^a 5 mg/kg iga 2 nädala järel

^b kontrollrühma suhtes.

Kombinatsioonravi tsetuksimabiga

EMR 62 202-013: See randomiseeritud uuring metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidega, kes ei olnud eelnevalt saanud metastaasidega kulgeva haiguse ravi, võrdles tsetuksimabi ja irinotekaani koos 5-fluorouratsiili/foliinhappega (5FU/FA) kombinatsiooni (599 patsienti) ainult keemiaravi saanud patsientide tulemustega (599 patsienti). KRAS metsikut tüüpi tuumoritega patsientide osakaal üldisest KRAS-i hinnangu läbinud patsientidest oli 64%.

Efektiivsuse 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 saama 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 kapetsitabiini (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 keskmine progressioonivaba elulemus 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 irinotekaani ja bevatsizumabiga metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide esmavaliku raviks. 115 patsienti randomiseeriti saama ravi kapetsitabiini koos irinotekaani (XELIRI) ja bevatsizumabi kombinatsiooniga: kapetsitabiini (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 +

bevatsizumabi kombinatsiooniga: kapetsitabiin (1000 mg/m^2 kaks korda ööpäevas kahe nädala jooksul, millele järgnes 7-päevane ravipaus), oksaliplatiin (130 mg/m^2 2 tundi kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel) ja bevatsizumab ($7,5 \text{ mg/kg}$ 30...90 minutit kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel). 6. kuul oli progressioonivaba elulemus ravi saanute populatsioonis 80% (XELIRI + bevatsizumab) *versus* 74% (XELOX + bevatsizumab). Üldine ravivastuse määr (täielik ravivastus + osaline ravivastus) oli 45% (XELOX + bevatsizumab) *versus* 47% (XELIRI + bevatsizumab).

Monoteraapia teise valiku ravi korral metastaatilise kolorektaalvähi ravis

Kliinilised andmed pärinevad II/III faasi uuringutest, millest võttis osa kokku enam kui 980 metastaatilise kolorektaalvähiga patsienti, kes ei allunud varasemale 5FU ravile. Efektiivsust hinnati 765 patsiendil, kellel oli uuringusse lülitumisel dokumenteeritud progressioon 5FU raviga.

	III faasi uuringud					
	Irinotekaan versus toetav ravi			Irinotekaan versus 5FU		
	Irinotekaan	Toetav ravi	p väärtus	Irinotekaan	5-FU	p väärtus
	N = 183	N = 90		N = 127	N = 129	
6. kuu progressioonivaba elulemus (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p=0,03
12. kuu elulemus (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Keskmine elulemus (kuudes)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA – ei ole asjakohane

* statistiliselt oluline erinevus

455 patsiendiga läbi viidud II faasi uuringutes, kus kasutati kolmenädalast raviskeemi, oli 6.kuu progressioonivaba elulemus 30% ja keskmine elulemus 9 kuud. Aja mediaan progresseerumiseni oli 18 nädalat.

Lisaks on läbi viidud mittevõrdlevad II faasi uuringud 304 patsiendil iganädalase raviskeemiga, manustades 125 mg/m² intravenoosse infusioonina 90 minuti jooksul 4 järjestikuse nädala vältel, millele järgnes 2-nädalane puhkeperiood. Nendes uuringutes oli keskmine aeg progressiooni saavutamiseni 17 nädalat ja keskmine elulemus 10 kuud. Iganädalase skeemi kasutamisel 193 patsiendil algannusega 125 mg/m² täheldati võrreldes kolmenädalase skeemiga sarnast ohutusprofiili. Esimene vedel iste tekkis keskmiselt 11. päeval.

Kombinatsioonravi tsetuksimabiga pärast irinotekaaniga sisaldava tsütotoksilise ravi ebaõnnestumist

Tsetuksimabi ja irinotekaaniga kombinatsioonravi efektiivsust uuriti kahes kliinilises uuringus.

Kombinatsioonravi said 356 EGFR-ekspressiooniga metastaatilise kolorektaalvähiga patsienti, kellel tsütostaatiline ravi irinotekaaniga ei andnud tulemusi. Neil patsientidel oli Karnofsky indeks vähemalt 60 ning enamusel oli Karnofsky indeks ≥ 80 .

EMR 62 202-007: Selles randomiseeritud uuringus võrreldi tsetuksimabi ja irinotekaaniga kombinatsioonravi tulemusi (218 patsienti) tsetuksimabi monoterapiaga (111 patsienti).

IMCL CP02-9923: See ühesuunaline avatud uuring uuris kombinatsioonravi 138-l patsiendil.

Nendest uuringutest saadud andmed efektiivsuse kohta on toodud allolevas 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
IMCL CP02-9923	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= *Confidence Interval* – usaldusintervall, DCR= *Disease Control Rate* - haiguse kontrolli määr (patsiendid täieliku või osalise ravivastusega või kellel püsis haigus stabiilsena vähemalt 6 nädalat), ORR= *Objective Response Rate* - objektiivne ravivastuse määr (patsiendid täieliku või osalise ravivastusega); OS= *Overall Survival* - üldine elulemus; PFS= *Progression-Free Survival* - progressioonist sõltumatu elulemus.

Võrreldes objektiivset ravivastuse määra (ORR), haiguse kontrolli määra (DCR) ja progressioonist sõltumatut elulemust (PFS), oli tsetuksimabi ja irinotekaan kombinatsioonravi efektiivsus parem, kui monoterapia tsetuksimabiga. Randomiseeritud uuringus ei leitud olevat mõju üldisele elulemusele (riskimäär 0,91, p=0,48).

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised andmed

Irinotekaanravi puhul esinenud peamiste toksiliste toimete intensiivsus (näiteks leukoneutropeenia ja kõhulahtisus) on seotud algravimi ja metaboliidi SN-38 ekspositsiooniga (AUC). Täheldati olulist korrelatsiooni hematoloogilise toksilisuse (valgete vereliblede ja neutrofiilide langus madalseisus) või kõhulahtisuse intensiivsuse ja nii irinotekaan kui metaboliit SN-38 AUC väärtuste vahel monoterapia korral.

UGT1A1 vähenenud aktiivsusega patsiendid

Uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaas 1A1 (UGT1A1) on seotud irinotekaan aktiivse metaboliidi SN-38 metaboolse inaktiveerimisega inaktiivseks SN-38 glükuroniidiks (SN-38G). UGT1A1 geen on kõrge polümorfisusega, mille tõttu on selle metaboolne toime inimestel erinev. UGT1A1 geeni ühel variatsioonil on polümorfism promooteri piirkonnas, mida nimetatakse UGT1A1*28 variandiks. Seda varianti ja teisi kaasasündinud UGT1A1 defitsiite (näiteks Crigler-Najjari ja Gilberti sündroom) seostatakse selle ensüümi vähenenud aktiivsusega. Metaanalüüsi andmed näitavad, et Crigler-Najjari sündroomiga (1. ja 2. tüüp) isikutel või neil, kes on UGT1A1*28 alleeli suhtes homosügootsed (Gilberti sündroom), on suurem hematotoksilisuse risk (3. ja 4. raskusaste) pärast irinotekaan keskuste või suurte annuste (> 150 mg/m²) manustamist. Seost UGT1A1 genotüübi ja irinotekaan põhjustatud kõhulahtisuse vahel ei ole leitud.

Patsientidele, kes on teadaolevalt UGT1A1*28 suhtes homosügootsed, tuleb manustada irinotekaan tavapärase näidustatud algannus. Neid patsiente tuleb aga jälgida hematoloogilise toksilisuse suhtes. Irinotekaan väiksemat algannust tuleb kaaluda patsientidel, kellel on eelneva ravi käigus tekkinud hematotoksilisus. Täpset väiksemat algannust ei ole selle patsiendipopulatsiooni puhul kindlaks määratud ja mis tahes järgnevad annuse muutused peavad põhinema patsiendi ravitaluvusel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Praegu ei ole piisavalt andmeid, et teha järeldusi UGT1A1 genotüüpiseerimise kliinilise kasu kohta.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Irinotekaan manustamisel I faasi uuringutes 60 patsiendile annuses 100...750 mg/m² 30-minutilise intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel selgus irinotekaan kahe- või kolmefaasiline eliminatsiooniprofiil. Keskmise plasmakliirens oli 15 l/h/m² ja jaotusruumala püsikontsentratsioonil

(Vss): 157 l/m². Keskmise poolväärtusaeg 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 soovitud annuse 350 mg/m² infusiooni lõpul, oli vastavalt 7,7 µg/ml ja 56 ng/ml, vastavate AUC väärtustega 34 µg.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 kolmekambriilise 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 tsüklite arvust ega manustamisskeemist. *In vitro* oli irinotekaani ja SN-38 seonduvus plasmavalkudega vastavalt ligikaudu 65% ja 95%.

Massitasakaalu 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:

- hüdrolyüs karboksüülesterase toimele aktiivseks metaboliidiks SN-38. Viimane elimineeritakse peamiselt glükuroniidina ning lisaks sapi ja neerude kaudu (vähem kui 0,5% irinotekaani annusest). SN-38 glükuroniidid tõenäoliselt hüdrolyüsitakse seejärel sooles.
- tsütokroom P450 3A ensüümsõltuv oksüdatsioon, mille tõttu avaneb äärmine piperidiintsükkel ning tekib APC (aminopentaanhappe derivaat) ja NPC (primaarse amiini derivaat) (vt lõik 4.5).

Kõige rohkem esineb plasmas muutumatut irinotekaani, järgnevad APC, SN-38 glükuroniidid ja SN-38. Ainult SN-38 omab märkimisväärset 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 maksaanalüüsidesidena vähiga patsientidele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

On täheldatud, et irinotekaani ja SN-38 on mutageense toimega *in vitro* kromosoomide aberratsioonitestis CHO-rakkudel ja samuti *in vivo* mikrotoomade testis hiirtel. Siiski, Ames'i testis ei ole mutageenset toimet ilmnenud. Rottidel, keda raviti 13 nädala jooksul kord nädalas maksimaalse annusega 150 mg/m² (mis on alla poole inimestele soovitatavast annusest), ei täheldatud ühegi raviga seotud kasvaja teket 91 nädalat pärast ravi lõppu.

Ühekordse ja korduva annuse toksilisuse uuringud irinotekaaniga on läbi viidud hiirtel, rottidel ja koertel. Peamised toksilised toimed ilmnesisid vereloome- ja lümfisüsteemi poolt. Koertel täheldati hilist kõhulahtisust koos soole limaskestast atroofia ja koldelise nekroosiga. Koertel esines ka alopeetsiat. Toimete raskusaste oli seotud annusega ja need olid pöörduva iseloomuga.

Reproduktioon

Irinotekaani oli rottidel ja küülikutel teratogeenne inimese raviannusest väiksemate annuste korral. Ravimit saanud rottide jäsemete väärarengutega järglaste fertiilsus oli vähenenud. Seda ei täheldatud morfoloogiliselt tervetel järglastel. Tiinetel rottidel vähenes platsenta kaal ja järglaskonna elujõulisus oli vähenenud ning rohkem esines käitumishäireid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sorbitool E420
Piimhape
Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)
Süstevesi
Vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks)

6.2 Sobimatus

Irinotecan Seacross'i ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6 (vt ka lõik 4.2).

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal
3 aastat

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

Pärast lahjendamist
Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus pärast lahjendamist soovitatud infusioonilahustes (vt lõik 6.6) on tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ja 24 tunni jooksul temperatuuril $2^{\circ}\text{C}\dots 8^{\circ}\text{C}$. Kui pakendi avamise ja lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe pärast lahjendamist ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Irinotekaani infusioonilahuse kontsentratsioon on saadaval 40mg/2ml, 100 mg/5ml, 300mg/15ml või 500mg/25ml 1 tüüpi pruunist klaasist viaalides tefloniga kaetud korgiga, millel on alumiiniumiga suletud äratõmmatav kork.

Pakendi suurused
1 x 2 ml viaal
1 x 5 ml viaal
1x 15 ml viaal
1 x 25ml viaal

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Viaalid võivad olla pakendatud vastavas ümbrises.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Sarnaselt teiste kasvajakasvatuste ainetega peab Irinotecan Seacross'i ettevalmistamisel ja käsitlemisel jälgima ettevaatusabinõusid. Prillide, maski ja kinnaste kasutamine on kohustuslik.

Kui irinotekaani lahus või infusioonilahus satub nahale, peske seda viivitamatult ja põhjalikult seebi ja veega. Kui irinotekaani lahus või infusioonilahus satub limaskestale, peske viivitamatult veega.

Intravenoosse infusiooni manustamiseks ettevalmistamine

Sarnaselt teiste süstitavate ravimitega tuleb lahus ette valmistada aseptiliselt (vt lõik 6.3).

Kui viaalides või pärast manustamiskõlblikuks muutmist täheldatakse sadet, tuleb ravim hävitada, järgides tsütotoksiliste ainete käsitsemisreegleid.

Tõmmake vajalik kogus Irinotecan Seacross'i lahust aseptiliselt viaalist kalibreeritud süstlasse ja süstige see 250 ml infusioonikotti või -pudelisse, mis sisaldab kas 0,9% naatriumkloriidi lahust või 5% dekstroosilahust. Infusioonilahust tuleb seejärel käte vahel pöörates hoolikalt segada.

Hävitamine

Kõik lahjendamiseks ja manustamiseks kasutatud vahendid tuleb hävitada haigla tsütotoksiliste ainete standardprotseduuride kohaselt.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Seacross Pharma (Europe) Limited
Regus Dublin Airport
Skybridge House
Corballis Road North
Dublin Airport Swords
Co.Dublin, K67 P6K2
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

730611

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.02.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12.09.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

veebruar 2021