

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irinotecan Fresenius, 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kontsentraat sisaldab irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraati 20 mg/ml (vastab irinotekaanile 17,33 mg/ml). Irinotekaanvesinikkloriidi viaalides on 40 mg, 100 mg, 300 mg või 500 mg irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraati.

INN. *Irinotecanum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

sorbitool E420

naatrium

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Kahvatukollane selge lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kaugelearenenud kolorektaalvähi ravi:

- kombinatsioonis 5-fluorouratsiili ja foliinhappega kaugelearenenud vähi korral ilma eelneva kemoteraapiata,
- monoteraapiana 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 irinotekaani sisaldav tsütotoksiline ravi on osutunud ebaefektiivseks (palun 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 irinotekaan manustada infusioonina perifeersesse või tsentraalsesse veeni.

**Soovitatav annus:**

Monoteraapia (eelnevalt ravi saanud patsiendid):

Irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi soovitatav annus on 350 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna intravenoosse infusioonina 30...90 minuti jooksul iga kolme nädala järel (vt lõigud 4.4 ja 6.6).

### Kombinatsioonravi (eelnevalt ravi mittesaanud patsiendid):

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

- Irinotekaan pluss 5FU/FA iga kahe nädala järel.

Irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi soovitatav annus on  $180 \text{ mg/m}^2$  iga kahe nädala järel, manustatuna intravenoosse infusioonina 30 kuni 90 minuti jooksul, millele järgneb foliinhappe ja 5-fluorouratsiili infusioon.

Annustamine ja manustamisviis samaaegsel manustamisel koos tsetuksimabiga: vt vastava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Tavaliselt kasutatakse irinotekaani samas annuses nagu eelnevalt irinotekaani sisaldanud raviskeemi viimaste tsüklite ajal. Irinotekaani ei tohi manustada enne ühe tunni möödumist tsetuksimabi infusiooni lõpust.

Bevatsizumabi annustamine ja manustamisviis: vt bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kapetsitabiini annustamise ja manustamisviisi kohta kombinatsioonis vt palun lõik 5.1 ning vastavaid lõike kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttes.

### **Annuse kohandamine:**

Irinotekaani tuleb manustada pärast kõikide kõrvaltoimete taandumist, et nende raskusaste NCI-CTC (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*, Rahvusliku Vähiinstituudi Sagedasemate Kõrvaltoimete Kriteeriumid) järgi oleks 0 või 1 ja raviga seotud kõhulahtisus oleks täielikult taandunud.

Järgneva infusioonravi alguses tuleb irinotekaani ja 5FU (kui viimast kasutatakse) annust vähendada, lähtudes eelneva infusiooni ajal täheldatud raskeimastest kõrvaltoimetest. Ravi peaks edasi lükkama 1...2 nädalat, et võimaldada taastumist raviga seotud kõrvaltoimetest.

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

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

Manustamisel kombinatsioonis irinotekaaniga tuleb järgida tsetuksimabi annuse kohandamise soovitusi vastavalt antud preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttele.

Vastavalt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttele on seoses kapetsitabiini kombineerimisega soovitatav 65-aastastele ja vanematele patsientidele vähendada kapetsitabiini algannust  $800 \text{ mg/m}^2$ -ni kaks korda ööpäevas. Kombinatsioonraviskeemi annuste muutmisel tuleb järgida ka kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttes antud soovitusi.

### **Ravi kestus:**

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

### **Patsientide erigrupid:**

#### Maksakahjustusega patsiendid:

Monoteraapia. Irinotekaani algannuse määramisel patsientidele, kelle üldseisund on  $\leq 2$ , tuleb lähtuda bilirubiini sisaldusest veres (kuni kolm korda üle normi ülemise piiri). Patsientidel, kellel esineb hüperbilirubineemia ja protrombiiniaeg 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.

- Patsientidel, kellel bilirubiinisaldus on suurenenud kuni 1,5 korda üle normi ülemise piiri, on irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi soovitatav annus 350 mg/m<sup>2</sup>.
- Patsientidel, kellel bilirubiinisaldus on 1,5...3 korda üle normi ülemise piiri, on irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi soovitatav annus 200 mg/m<sup>2</sup>.
- Patsientidele, kellel bilirubiinisaldus on rohkem kui 3 korda üle normi ülemise piiri, ei tohi irinotekaani manustada (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustusega patsientide kohta ei ole andmeid kombinatsioonravi kasutamisest irinotekaaniga.

#### Neerukahjustusega patsiendid:

Irinotekaani ei soovitata kasutada neerukahjustustega patsientidel, kuna sellel patsientide rühmal ei ole uuringuid läbi viidud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### Eakad:

Eakatel ei ole spetsiifilisi farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Siiski tuleb selle patsientide rühma puhul annust hoolikalt valida, sest neil esineb sagedamini bioloogiliste funktsioonide langust. Seda patsientide rühma tuleb intensiivsemalt jälgida (vt lõik 4.4).

#### **Manustamisviis**

*Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid*

Irinotekaan on tsütotoksiline. Lahjendamise juhised ja ettevaatusabinõud ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks vt lõik 6.6.

Irinotekaani ei tohi manustada intravenoosse boolusena või vähem kui 30 minutit või rohkem kui 90 minutit kestva intravenoosse infusiooni teel.

#### **4.3 Vastunäidustused**

- Krooniline põletikuline soolehaigus ja/või soolesulgus (vt lõik 4.4).
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Imetamine (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Bilirubiinisaldus > 3 korda üle normi ülemise piiri (vt lõik 4.4).
- Raske luuüdi puudulikkus.
- WHO skaala järgi üldseisund > 2.
- Samaaegne kasutamine naistepuna ürdiga (vt lõik 4.5).

Tsetuksimabi või bevatsizumabi täiendavad vastunäidustused: vt nende ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetest.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Irinotekaani kasutamisel tuleb piirduda ühikutega, mis on kindlaks määratud tsütotoksilise kemoterapia jaoks ja ravimit tohib kasutada ainult arsti järelevalve all, kes on kvalifitseerunud vähivastases kemoterapias.

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

- patsientidel, kellel esineb mõni riskitegur, eriti kelle üldseisund WHO skaala järgi = 2.
- harvadel juhtudel, kui ei peeta tõenäoliseks, et patsiendid järgivad kõrvaltoimete ravisoovitusi (vajadus viivitamatu ja pikaajalise kõhulahtisuse ravi järele koos suure koguse vedeliku tarbimisega hilise kõhulahtisuse tekke järgselt). Selliseid patsiente soovitatakse rangelt haiglatingimustes jälgida.

Irinotekaani monoterapia korral kasutatakse tavaliselt manustamist iga kolme nädala järel. Patsientidel, kes vajavad tihedamat jälgimist või kelle puhul on eriti suur risk raske neutropeenia tekkimiseks, võib kaaluda iganädalase manustamiskeemi kasutamist (vt lõik 5).

### Hiline kõhulahtisus

Patsiente tuleb informeerida hilise kõhulahtisuse esinemise võimalusest hiljem 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 asjakohast ravi.

Suurem kõhulahtisuse risk esineb patsientidel, kes on varem saanud kõhu-/vaagna elundite piirkonna kiiritusravi, kellel esineb hüperleukotsütoos enne ravi alustamist, kelle üldseisund on  $\geq 2$  ja kes on naised. Kui kõhulahtisust korralikult ei ravita, võib see osutada eluohtlikuks, eriti kui patsiendil esineb samaaegselt neutropeenia.

Niipea, kui esineb esimene vedel iste, peab patsient hakkama jooma suurtes kogustes elektrolüüte sisaldavaid jooke ning viivitamatult tuleb alustada sobiva kõhulahtisusevastase raviga. Kõhulahtisusevastase ravi määrab osakond, kus irinotekaani manustati. Haiglast väljakirjutamisel peab patsient hankima talle määratud ravimid, et ta saaks kõhulahtisuse raviga alustada niipea kui see ilmneb. Lisaks peab patsient kõhulahtisuse tekkest informeerima arsti või irinotekaani manustanud osakonda.

Praegu soovitatakse kõhulahtisuse raviks suurtes annustes loperamiidi (4 mg esimesel korral, edasi 2 mg iga kahe tunni järel). Ravi tuleb muutumatult jätkata 12 tundi pärast viimast vedelat istet. Mitte mingil juhul ei tohi loperamiidi sellistes annustes manustada kauem kui 48 tundi järjest, kuna esineb paralüütilise soolesulguse oht, kuid mitte ka vähem kui 12 tundi.

Kui kõhulahtisusega kaasneb raske neutropeenia (neutrofiilide arv  $< 500$  rakku/mm<sup>3</sup>), tuleb lisaks kõhulahtisuse ravile alustada profülaktilist laia toimespektriga antibiootikumi manustamist.

Järgnevatel juhtudel on lisaks antibiootikumravile soovitatav kõhulahtisust ravida haiglas:

- kõhulahtisusega kaasneb palavik;
- raske kõhulahtisus (vajalik intravenoosne rehydratsioon);
- kõhulahtisus kestab kauem kui 48 tundi pärast suures annuses loperamiidravi alustamist.

Loperamiidi ei anta kunagi profülaktiliselt, isegi mitte nendele patsientidele, kellel eelmiste tsüklite käigus on esinenud hilist kõhulahtisust.

Patsientidel, kellel on esinenud rasket kõhulahtisust, soovitatakse järgnevate tsüklite puhul annust vähendada (vt lõik 4.2).

### Hematoloogia

Kliinilistes uuringutes oli NCI-CTC järgi 3. ja 4. astme neutropeenia esinemissagedus oluliselt suurem patsientidel, kes olid varem saanud vaagna elundite/kõhupiirkonna kiiritusravi võrreldes nendega, kes ei olnud saanud sellist kiiritusravi. Patsientidel, kelle üldbilirubiini algtasemed olid 1,0 mg/dl või rohkem, oli ka oluliselt suurem tõenäosus esimese tsükli 3. või 4. astme neutropeenia tekkeks võrreldes nendega, kelle bilirubiini tasemed olid alla 1,0 mg/dl.

Irinotekaanravi ajal soovitatakse kord nädalas kontrollida täielikku verevalemit. Patsiente tuleb informeerida neutropeenia riskist ja palaviku tähtsusest. Febriilset neutropeeniat (kehatemperatuur  $> 38^{\circ}\text{C}$  ja neutrofiilide arv  $\leq 1000$  rakku/mm<sup>3</sup>) tuleb kiiresti ravida haiglatingimustes laia toimespektriga intravenoossete antibiootikumidega.

Patsientidel, kellel esinevad rasked hematoloogilised kõrvaltoimed, on soovitatav vähendada järgmise infusiooni puhul annust (vt lõik 4.2).

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

### Maksakahjustus

Maksafunktsiooni testid tuleb teha enne ravi algust ja enne iga uut ravitsüklit.

Patsientidel, kellel irinotekaani kliirensi aeglustumise tõttu on bilirubiinisaldus suurenenud 1,5...3 korda üle normi ülemise piiri (vt lõik 5.2) ja seetõttu suurenenud ka hematoloogiliste kõrvaltoimete risk, tuleb kord nädalas kontrollida täielikku verevalemit. Patsiendid, kellel bilirubiinisaldus on suurenenud rohkem kui 3 korda üle normi ülemise piiri: vt lõik 4.3.

#### Iiveldus ja oksendamine

Enne iga irinotekaanravi soovitatakse profülaktilist ravi antiemeetikumiga. Iiveldusest ja oksendamisest on teatatud sageli. Patsiendid, kellel oksendamine esineb koos hilise kõhulahtisusega, tuleb ravi saamiseks hospitaliseerida niipea kui võimalik.

#### Äge kolinergiline sündroom

Kui tekib äge kolinergiline sündroom (määratletud kui varane kõhulahtisus koos mitmesuguste teiste sümptomitega, nagu higistamine, kõhukrambid, mioos ja süljevool), tuleb manustada atropiinsulfaati (0,25 mg nahaalusi), kui see ei ole kliiniliselt vastunäidustatud (vt lõik 4.8).

Neid sümptomeid võib täheldada irinotekaani infusiooni ajal või vahetult selle järel ja need arvatakse olevat seotud irinotekaani lähteühendi koliinesteraasivastase aktiivsusega ning eeldatavasti esinevad need sümptomid sagedamini irinotekaani suurte annuste manustamisel.

Astmaga patsientide puhul peab olema ettevaatlik. Patsientidel, kellel on tekkinud äge ja raske kolinergiline sündroom, soovitatakse järgnevate irinotekaani annuste manustamise puhul profülaktiliselt kasutada atropiinsulfaati.

#### Respiratoorsed häired

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

#### Ekstrasvasatsioon

Kuigi irinotekaan ei ole teadaolevalt villide tekitaja, tuleb olla ettevaatlik, et vältida ekstrasvasiooni 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 langust, tuleb selle patsientide rühma puhul irinotekaani annust ettevaatlikult valida (vt lõik 4.2).

#### Krooniline põletikuline soolehaigus ja/või soolesulgus

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

#### Neerufunktsioon

Täheldatud on seerumi kreatiniinisalduse või vere jääklämmastiku suurenemist. On olnud ägeda neerupuudulikkuse juhtumeid. Neid nähte on üldiselt seostatud infektsiooni tüsistusega või iivelduse, oksendamise või kõhulahtisusega seotud dehüdratsiooniga. Harvadel juhtudel on teatatud ka tuumori lüüsi sündroomist tingitud neerufunktsiooni häiretest.

#### Kiiritusravi

Patsientidel, kes on eelnevalt saanud vaagna- ja kõhupiirkonna kiiritusravi, on pärast irinotekaanravi manustamist suurem müelosupressiooni tekkerisk. Arstid peavad ettevaatusega ravima patsiente, kes on saanud enne ulatuslikku kiiritusravi (nt kui > 25% luuüdist on kiiritatud 6 nädala jooksul enne irinotekaanravi alustamist). Selles populatsioonis võib kaaluda annuse kohandamist (vt lõik 4.2).

### Südame häired

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

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

### Vaskulaarsed häired

Irinotekaanil on harva seostatud trombemboolia esinemisega (kopsuemboolia, venoosne tromboos ja arteriaalne trombemboolia) patsientidel, kellel esines mitmeid riskitegureid lisaks kasvajale.

### Immunosupressiivsed toimed/suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele

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

### Muud

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

Neerupuudulikkus, hüpotensioon või vereringehäired on harvadel juhtudel tekkinud patsientidel, kellel esines dehüdratsiooni episoode koos kõhulahtisuse ja/või oksendamisega või sepsis.

Ravi ajal ja vähemalt kolm kuud pärast ravi lõppu tuleb kasutada rasestumisvastaseid vahendeid.

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

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Ei saa välistada koostoimet irinotekaanil ja neuromuskulaarsete blokaatorite vahel. Kuna irinotekaanil on antikolinergiline toime, võivad antikolinergilise toimega ravimid pikendada suksametoniumi neuromuskulaarset blokeerivat toimet ja antagoniseerida mittedepolariseerivate ravimite neuromuskulaarset blokaadi.

Mitmed uuringud on näidanud, et samaaegne manustamine koos CYP3A-d indutseerivate krambivastaste ravimitega (nt karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin) viib irinotekaanil, SN-38 ja SN-38 glükuronidiidil ekspositsiooni vähenemiseni ja farmakodünaamilise toime vähenemiseni. Selliste krambivastaste ravimite mõjul vähenes SN-38 ja SN-38G AUC 50% või enam. Lisaks tsütokroom P4503A ensüümide induktsioonile võivad suurenenud glükuronidatsioon ja täiendav eritumine sapiga etendada olulist osa irinotekaanil ja tema metaboliitide ekspositsiooni vähenemises.

Üks uuring on näidanud, et ketokonasooli samaaegsel manustamisel vähenes APC AUC 87% ja SN-38 AUC suurenes 109% võrreldes ainult irinotekaanil kasutamisega.

Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kes samaaegselt kasutavad ravimeid, mis teadaolevalt inhibeerivad (nt ketokonasool) või indutseerivad (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin) tsütokroom P4503A4 vahendusel toimuvat ravimite metabolismi. Irinotekaanil manustamine koos selle metaboolse raja inhibiitorite/indutseerijatega võib mõjutada irinotekaanil metabolismi ja sellist kooskasutamist tuleb vältida (vt lõik 4.4).

Ühes väikeses farmakokineetilises uuringus (n=5), kus irinotekaani annuses 350 mg/m<sup>2</sup> manustati koos 900 mg naistepuna ürdiga (*Hypericum perforatum*), täheldati irinotekaani aktiivse metaboliidi SN-38 plasmakontsentratsiooni langust 42% võrra. Naistepuna ürt alandab SN-38 plasmakontsentratsiooni. Seetõttu ei tohi naistepuna ürti kasutada koos irinotekaaniga (vt lõik 4.3).

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

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

#### *Kõigi tsütotoksiliste ravimite ühised koostoimed:*

Tavaline on kasutada antikoagulante, sest kasvajaliste haiguste korral esineb risk trombootiliste tüsistuste tekkeks. Kui antikoagulantidena on näidustatud K-vitamiini antagonistid, tuleb sageli jälgida INRi (*International Normalised Ratio*, rahvusvaheline standardsuhe) nende kitsa terapeutilise indeksi, vere tromboogeensuse suure isikutevahelise varieeruvuse tõttu ja võimaluse tõttu, et esinevad koostoimed suukaudsete antikoagulantide ja vähivastaste kemoterapeutikumide vahel.

#### Vastunäidustatud kombinatsioonid

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

#### Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

- Nõrgestatud elusvaktsiinid (v.a. kollalapalaviku 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.

#### Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik

- 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**

### Fertiilses eas naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

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

### Rasedus

Irinotekaani kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. On näidatud, et irinotekaani on loomadel embrüotoksilise ja teratogeense toimega. Seetõttu, tuginedes loomkatsete tulemustele ja irinotekaani toimemehhanismile, ei tohi irinotekaani raseduse ajal kasutada, välja arvatud selgel näidustusel.

### Imetamine

Lakteerivatel rottidel leiti piimas <sup>14</sup>C-irinotekaani. Ei ole teada, kas irinotekaani eritub inimese rinnapiima. Seetõttu, kuna esineb kõrvaltoimete tekke risk rinnapiimatoidul olevatel imikutel, tuleb rinnaga toitmine irinotekaani ravi ajaks katkestada (vt lõik 4.3).

## Fertiilsus

Irinotekaani toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Loomadel on dokumenteeritud irinotekaani kõrvaltoimed järglaste fertiilsusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### **KLIIINILISED UURINGUD**

Kõrvaltoimete andmed on kogutud ulatuslikest metastaatilise kolorektaalvähi uuringutest; esinemissagedused on toodud allpool. Teiste näidustuste puhul esinevad kõrvaltoimed on eeldatavasti sarnased kolorektaalvähi korral esinenutega.

Irinotekaani kõige sagedasemad ( $\geq 1/10$ ), annust piiravad kõrvaltoimed on hiline kõhulahtisus (tekib rohkem kui 24 tundi pärast manustamist) ja verehüüed, sh neutropeenia, aneemia ja trombotsütopeenia.

Neutropeenia on annust piirav toksiline toime. Neutropeenia oli pöörduv ja mittekumuleeruv; madalseis oli mediaanselt 8. päeval nii monoteeraapia kui kombinatsioonravi korral.

Väga sageli täheldati rasket mööduvat ägedat kolinergilist sündroomi.

Põhisümptomitena määratleti varast kõhulahtisust ja mitmesuguseid muid sümptomeid, nagu kõhuvalu, higistamine, mioos ja suurenenud süljevool, mis tekkisid irinotekaani infundeerimise ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Pärast atropiini manustamist need sümptomid kaovad (vt lõik 4.4).

#### MONOTERAAPIA

Järgnevad andmed kõrvaltoimete kohta, mis on võimalikult või tõenäoliselt seotud irinotekaani manustamisega monoteeraapiana soovitatud annuses  $350 \text{ mg/m}^2$ , on saadud 765 patsiendilt. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud järgnevalt: 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  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Kõrvaltoimed irinotekaani monoteeraapias (raviskeem <math>350 \text{ mg/m}^2</math> iga 3 nädala tagant)</b>		
<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissageduse kategooria</b>	<b>Eelistermin</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Neutropeenia
	Väga sage	Aneemia
	Sage	Trombotsütopeenia
	Sage	Febriilne neutropeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Kolinergiline sündroom
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus
	Väga sage	Oksendamine
	Väga sage	Iiveldus
	Väga sage	Kõhuvalu
	Sage	Kõhukinnisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Alopeetsia (pöörduv)
Üldised häired ja manustamiskoha	Väga sage	Limaskestast põletik

reaktsioonid	Väga sage	Püreaksia
	Väga sage	Asteenia
Uuringud	Sage	Kreatiniini taseme tõus veres
	Sage	Transaminaaside (SGPT ja SGOT) aktiivsuse tõus
	Sage	Bilirubiini taseme tõus
	Sage	Alkaalse fosfataasi taseme tõus veres

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus (monoteraapia)

**Rasket kõhulahtisust** esines 20% patsientidest, kes järgisid soovitusi kõhulahtisuse raviks. Hinnatavatest tsüklitest 14% puhul tekkis raske kõhulahtisus. Esimese vedela iste tekkimise mediaanaeg oli 5. päev pärast irinotekaani infusiooni.

Rasket **iiveldust ja oksendamist** esines ligikaudu 10% antiemeetikumidega ravitud patsientidest.

**Kõhukinnisust** esines vähem kui 10% patsientidest.

**Neutropeeniat** täheldati 78,7% patsientidest ning see oli raske (neutrofiilide arv  $< 500$  rakku/mm<sup>3</sup>) 22,6% patsientidest. Hinnatavatest ravitsüklitest 18% puhul oli neutrofiilide arv  $< 1000$  rakku/mm<sup>3</sup>, sh 7,6% oli neutrofiilide arv  $< 500$  rakku/mm<sup>3</sup>.

Täielik taastumine saavutati tavaliselt 22. päevaks.

**Raske neutropeeniaga palavikku** esines 6,2% patsientidest ja 1,7% ravitsüklitest.

Infektsiooniepisoode esines ligikaudu 10,3% patsientidest (2,5% ravitsüklitest) ning nendega kaasnes raske neutropeenia ligikaudu 5,3% patsientidest (1,1% tsüklitest) ning kahel juhul lõppes see surmaga.

**Aneemiat** esines ligikaudu 58,7% patsientidest (8% hemoglobiin  $< 8$  g/dl ja 0,9% hemoglobiin  $< 6,5$  g/dl).

**Trombotsütopeeniat** ( $< 100\ 000$  rakku/mm<sup>3</sup>) esines 7,4% patsientidest ja 1,8% tsüklitest, sh 0,9% patsientidest ja 0,2% tsüklitest oli trombotsüütide arv  $\leq 50\ 000$  rakku/mm<sup>3</sup>.

Peaegu kõik patsiendid taastusid 22. päevaks.

### Äge kolinergiline sündroom

Rasket mööduvat ägedat kolinergilist sündroomi on täheldatud 9% monoteraapiat saanud patsientidest.

Raske **asteenia** esines vähem kui 10% monoteraapia patsientidest. Selget põhjuslikku seost selle kõrvaltoime ja irinotekaani vahel ei ole leitud. Palavikku ilma kaasneva infektsiooni ja raskekujulise neutropeeniata esines 12% monoteraapiat saanutest.

### Uuringud

Monoteraapia korral esines pöörduvat kergelt kuni möödukat transaminaaside, alkaalse fosfataasi või bilirubiini tõusu seerumis vastavalt 9,2%, 8,1% ja 1,8% patsientidest, kellel ei esinenud progresseeruvaid maksa metastaase.

Mööduvat, kergelt kuni möödukat seerumi kreatiniinisalduse suurenemist registreeriti 7,3% patsientidest.

### KOMBINEERITUD RAVI

Käesolevas lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed on seotud irinotekaaniga.

Puuduvad tõendid selle kohta, et tsetuksimabi kasutamine mõjutab irinotekaani ohutust või vastupidi. Lisakõrvaltoimed kasutamisel koos tsetuksimabiga olid sarnased tsetuksimabi kasutamisel esinevate

kõrvaltoimetega (näiteks aknelaadne lööve 88%). Seetõttu tutvuge ka tsetuksimabi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kõrvaltoimed, millest teatati kapetsitabiini kombinatsioonis irinotekaaniga saanud patsientidel lisaks neile, mida täheldati kapetsitabiini monoterapiaga korral või mida täheldati suurema esinemissagedusega võrreldes kapetsitabiini monoterapiaga, 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. Täielikku informatsiooni kapetsitabiini kõrvaltoimete kohta vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

3. ja 4. astme kõrvaltoimed, millest teatati kapetsitabiini kombinatsioonis irinotekaaniga ja bevatsizumabiga saanud patsientidel lisaks neile, mida täheldati kapetsitabiini monoterapiaga korral või mida täheldati suurema esinemissagedusega võrreldes kapetsitabiini monoterapiaga, on järgmised: *sage, 3. ja 4. astme kõrvaltoimed*: neutropeenia, tromboos/emboolia, hüpertensioon ja südame isheemia/infarkt. Täielikku informatsiooni kapetsitabiini ja bevatsizumabi kõrvaltoimete kohta vt kapetsitabiini ja bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõtetest.

3. astme hüpertensioon oli peamine oluline risk bevatsizumabi lisamisel irinotekaaniga/5FU/FA boolusele. Lisaks oli väike tõus 3./4. astme keemiaravi kõrvaltoimete kõhulahtisuse ja leukopeenia esinemissageduses võrreldes patsientidega, kes said boolusena ainult irinotekaaniga/5FU/FA. Bevatsizumabiga koosmanustamisel esinevate kõrvaltoimete kohta saab rohkem teavet bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Irinotekaaniga kombinatsioonis 5FU ja FA-ga uuriti metastaatilise kolorektaalvähi ravimise.

Kliinilistest uuringutest kõrvaltoimete kohta saadud ohutusandmed näitavad väga sageli täheldatud NCI 3. või 4. astme võimalikult või tõenäoliselt raviga seotud kõrvaltoimeid: vere ja lümfisüsteemi häired, seedetrakti häired ning naha ja nahaaluskoe kahjustused (MedDRA organsüsteemi klasside järgi).

Järgnevad andmed kõrvaltoimete kohta, mis on võimalikult või tõenäoliselt seotud irinotekaaniga manustamisega, on saadud 145 patsiendilt irinotekaaniga kombineerimisel 5FU/FA-ga manustatuna kahenädalase intervalliga skeemi järgi soovitatavas annuses 180 mg/m<sup>2</sup>.

<b>Kõrvaltoimed irinotekaaniga kombineeritud ravis (180 mg/m<sup>2</sup> iga 2 nädala tagant)</b>		
<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissageduse kategooria</b>	<b>Eelistermin</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsütopeenia
	Väga sage	Neutropeenia
	Väga sage	Aneemia
	Sage	Febriilne neutropeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Kolinergiline sündroom
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus
	Väga sage	Oksendamine
	Väga sage	Iiveldus
	Sage	Kõhuvalu
	Sage	Kõhukinnisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Alopeetsia (pöörduv)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Limaskestast põletik
	Väga sage	Asteenia
	Sage	Pürektsia
Uuringud	Väga sage	Transaminaaside (SGPT ja SGOT) aktiivsuse tõus

	Väga sage	Bilirubiini taseme tõus
	Väga sage	Alkaalse fosfataasi taseme tõus veres

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus (kombineeritud ravi)

**Rasket kõhulahtisust** esines 13,1%-l patsientidest, kes järgisid soovitusi kõhulahtisuse raviks. Hinnatavatest tsüklitest 3,9% puhul tekkis raske kõhulahtisus.

Rasket **iiveldust ja oksendamist** esines vähem (vastavalt 2,1% ja 2,8% patsientidest).

Irinotekaani ja/või loperamiidiga seotud **kõhukinnisust** esines 3,4% patsientidest.

**Neutropeeniat** täheldati 82,5% patsientidest ning see oli raske (neutrofiilide arv < 500 rakku/mm<sup>3</sup>) 9,8% patsientidest. Hinnatavatest ravitsüklitest 67,3% puhul oli neutrofiilide arv < 1000 rakku/mm<sup>3</sup>, sh 2,7% oli neutrofiilide arv < 500 rakku/mm<sup>3</sup>. Täielik taastumine saavutati tavaliselt 7...8. päevaks.

**Palavikku koos raske neutropeeniaga** täheldati 3,4% patsientidest ja 0,9% ravitsüklitest.

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

**Aneemiat** esines 97,2% patsientidest (2,1% hemoglobiin < 8 g/dl).

**Trombotsütopeeniat** (< 100 000 rakku/mm<sup>3</sup>) esines 32,6%-l patsientidest ja 21,8% tsüklitest. Raske trombotsütopeenia juhte (< 50 000 rakku/mm<sup>3</sup>) ei esinenud.

### Äge kolinergiline sündroom

Rasket mööduvat ägedat kolinergilist sündroomi on täheldatud 1,4% kombineeritud ravi saanud patsientidest.

Raske **asteenia** esines 6,2% kombinatsioonravi patsientidest. Selget põhjuslikku seost selle kõrvaltoime ja irinotekaani vahel ei ole leitud. **Palavikku ilma infektsiooni** ja kaasneva raske neutropeeniata esines 6,2% kombinatsioonravi saanutest.

### Uuringud

Kombinatsioonravi korral esines mööduvat (1. ja 2. astme) seerumi SGPT, SGOT, alkaalse fosfataasi või bilirubiini tõusu vastavalt 15%, 11%, 11% ja 10% ilma progresseeruvate maksa metastaasideta patsientidest. Mööduvaid 3. astme muutusi täheldati vastavalt 0%, 0%, 0% ja 1% juhtudest. 4. astme muutusi ei täheldatud.

Väga harva on teatatud amülaasi ja/või lipaasi aktiivsuse tõusust.

Harva on teatatud hüpokaleemiast ja hüponatreemiast, peamiselt seoses kõhulahtisuse ja oksendamisega.

### MUUD KÕRVALTOIMED, MILLEST ON TEATATUD KLIINILISTES UURINGUTES IRINOTEKAANI IGANÄDALASEL MANUSTAMISEL

Järgmistest täiendavatest ravimiga seotud kõrvaltoimetest on teatatud irinotekaani kliinilistes uuringutes: valu, sepsis, rektaalne häire, seedetrakti moniliaas, hüpomagneseemia, lööve, nahanähud, ebanormaalne kõnnak, segasus, peavalu, minestus, nahaõhetus, bradükardia, kuseteede infektsioon, valu rinnanäärmes, gammaglutamüültransferaasi tõus, ekstrasatsatsioon ja tuumori lüüsi sündroom, kardiovaskulaarsed häired (stenokardia, südameseiskus, müokardiinfarkt, müokardi isheemia, perifeersete veresoonte häire, vaskulaarne häire) ja trombemboolsed sündmused (arteriaalne tromboos, ajuinfarkt, tserebrovaskulaarne sündmus, süvaveenide tromboos, alajäseme emboolia, kopsuemboolia, tromboflebiit, tromboos ja äkksurm) (vt lõik 4.4).

## TURULETULEKIJÄRGNE JÄRELEVALVE

Turuletulekujärgse järelevalve ajal esinenud kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

MedDRA organsüsteemi klass	Eelistermin
Infektsioonid ja infestatsioonid	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pseudomembranoosne koliit, mis on bakterioloogiliselt kinnitatud (<i>Clostridium difficile</i>)</li><li>• Sepsis</li></ul>
Vere ja lümfisüsteemi häired	<ul style="list-style-type: none"><li>• Perifeerne trombotsütopeenia koos trombotsüütide vastaste antikehadega</li></ul>
Ainevahetus- ja toitumishäired	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dehüdratsioon (tekib kõhulahtisuse ja oksendamise tagajärjel)</li><li>• Hüповoleemia</li></ul>
Immuunsüsteemi häired	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ülitundlikkusreaktsioon</li><li>• Anafülaktiline reaktsioon</li></ul>
Närvisüsteemi häired	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kõnehäired, üldjuhul iseloomult mööduvad, mõnedel juhtudel seostati seda kolinergilise sündroomiga, mis esines irinotekaani infusiooni ajal või peagi pärast seda</li><li>• Paresteesia</li></ul>
Südame häired	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hüpertensioon (infusiooni ajal või järel)</li><li>• Südamevereringe puudulikkus*</li></ul>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<ul style="list-style-type: none"><li>• Irinotekaanravi ajal esineb aeg-ajalt interstitsiaalne kopsupõletik, mis avaldub kopsuinfiltraatidena. Teatatud on varajastest sümptomitest, nagu düspnoe (vt lõik 4.4).</li><li>• Düspnoe (vt lõik 4.4)</li><li>• Luksumine</li></ul>
Seedetrakti häired	<ul style="list-style-type: none"><li>• Soolte obstruktsioon</li><li>• Iileus: samuti on teatatud iileuse juhtudest ilma eelneva koliidita</li><li>• Megakoolon</li><li>• Seedetrakti verejooks</li><li>• Koliit: mõnedel juhtudel tüsistus koliit haavandite, verejooksu, iileuse või infektsiooniga</li><li>• Tüfliit</li><li>• Isheemiline koliit</li><li>• Haavandiline koliit</li><li>• Seedetrakti verejooks</li><li>• Sümptomaatiline või asümptomaatiline pankrease ensüümide aktiivsuse tõus</li><li>• Soole perforatsioon</li></ul>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nahareaktsioonid</li></ul>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reaktsioonid infusioonikohal</li></ul>
Uuringud	<ul style="list-style-type: none"><li>• Amülaasi taseme tõus veres</li><li>• Lipaasi taseme tõus</li><li>• Hüpokaleemia</li><li>• Hüponatreemia, enamasti seotud kõhulahtisuse ja oksendamisega</li><li>• Väga harva on teatatud transaminaaside aktiivsuse tõusust seerumis (st ASAT ja ALAT), kui samal ajal puuduvad progresseeruvad maksa metastaasid</li></ul>
Lihaskontraktsioonid ja sidekoe kahjustused	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lihaskontraktsioonid või krambid</li></ul>
Neerude ja kuseteede häired	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neerukahjustus ja äge neerupuudulikkus üldjuhul patsientidel, kellel on tekkinud infektsioon ja/või veremahu vähenemine seoses raskete seedetrakti toksiliste toimetega.*</li><li>• Neerupuudulikkus*</li></ul>

Vaskulaarsed häired	• Hüpotensioon*
* Harvadel juhtudel on täheldatud neerupuudulikkust, hüpotensiooni või südamevereringe puudulikkust patsientidel, kellel esines dehüdratsiooni episood seoses kõhulahtisuse ja/või oksendamisega või sepsis.	

#### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

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

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: tsütostaatiline topoisomeraas I inhibiitor, ATC-kood: L01XX19

#### **Ekspérimentaalsed andmed**

Irinotekaan on poolsünteetiline kamptotetsiini derivaat. See on kasvavastane aine, mis toimib DNA topoisomeraas I spetsiifilise inhibiitorina. Ta metaboliseerub enamikes kudedes karboksüülesteraasi vahendusel SN-38-ks, mis leiti olevat irinotekaanist aktiivsem puhastatud topoisomeraas I suhtes ning irinotekaanist tsütotoksilisema toimega mitmetele hiire ja inimese kasvaja rakuliinidele. 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 tuntud irinotekaani ja SN-38 oluliselt ära P-glükoproteiin MDR poolt, ja nende tsütotoksiline toime avaldub doksorubitsiini ja vinblastiini suhtes resistentsetes rakuliinides.

Peale selle on irinotekaanil lai kasvavastane toime *in vivo* hiire kasvajakudelites (P03 pankrease juha adenokartsinoom, MA16/C rinnanäärme adenokartsinoom, C38 ja C51 käärsoole adenokartsinomid) ja inimese ksenograftide vastu (Co-4 käärsoole adenokartsinoom, Mx-1 rinnanäärme adenokartsinoom, ST-15 ja SC-16 mao adenokartsinomid). Irinotekaan on toimiv ka P-glükoproteiin MDR ekspressiooniga kasvajate vastu (vinkristiini ja doksorubitsiini suhtes resistentsetes P388 leukeemiad).

Lisaks irinotekaani kasvavastasele toimele on peamiseks farmakoloogiliseks toimeks atsetüülkoliinesteraasi inhibeerimine.

#### **Kliinilised andmed**

##### Kombineeritud ravi korral metastaatilise kolorektaalvähi esmavaliku ravis

##### Kombineeritud ravi foliinhappe ja 5-fluorouratsiiliga

III faasi uuring viidi läbi 385-l eelnevalt ravimata metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendil, kasutades iganädalast või kahenädalast raviskeemi (vt lõik 4.2). Kahenädalase manustamisskeemi korral järgneb esimesel päeval irinotekaani 180 mg/m<sup>2</sup> infusioonile (manustatuna üks kord kahe nädala jooksul) foliinhappe 200 mg/m<sup>2</sup> 2-tunnine veniinfusioon ja 5-fluorouratsiil 400 mg/m<sup>2</sup> intravenoosse boolusena ning edasi 600 mg/m<sup>2</sup> 22-tunnise veeniinfusioonina. Teisel päeval manustatakse foliinhapet ja 5-fluorouratsiili samades annustes ja skeemi järgi. Iganädalase raviskeemi

korral järgneb irinotekaani 80 mg/m<sup>2</sup> infusioonile foliinhappe 500 mg/m<sup>2</sup> 2-tunnine veeniinfusioon ja edasi 5-fluorouratsiili 2300 mg/m<sup>2</sup> 24-tunnine infusioon kuue nädala jooksul.

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 sagedus (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p-väärtus	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Aja mediaan progresseerumiseni (kuudes)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-väärtus	p<0,001		NS		p=0,001	
Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-väärtus	NS		p=0,043		NS	
Ravivastuse ja stabilisatsiooni kestuse mediaan (kuudes)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-väärtus	p<0,001		NS		p=0,003	
Aja mediaan ravi ebaõnnestumiseni (kuudes)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-väärtus	p=0,0014		NS		p<0,001	
Elulemuse mediaan (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: mitteoluline

\*: protokolliga järgiv populatsiooni analüüs

Iganädalase raviskeemi korral esines rasket kõhulahtisust 44,4% patsientidest, kes said ravi irinotekaani ja 5FU/FA-ga ning 25,6% patsientidest, kes said ravi ainult 5FU/FA-ga. Rasket neutropeeniat (neutrofiilide arv < 500 rakku/mm<sup>3</sup>) esines 5,8% patsientidest, kes said ravi irinotekaani ja 5FU/FA-ga ning 2,4% patsientidest, kes said ravi ainult 5FU/FA-ga.

Lisaks oli aja mediaan seisundi püsiva halvenemiseni irinotekaani kombinatsioonravi grupis märkimisväärselt pikem kui 5FU/FA monoteeraapia 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 irinotekaani kombinatsioonravi grupis veidi parem, kuigi statistiliselt mitteolulisel määral, näidates, et irinotekaani kombinatsioonravi efektiivsus on võimalik saavutada ilma elukvaliteeti mõjutamata.

### Kombineeritud ravi bevatsizumabiga

III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus hinnati bevatsizumabi kasutamist kombinatsioonis irinotekaani/5FU/FA esmavaliku ravimina jämesoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientide ravis (uuring AVF2107g). Bevatsizumabi lisamine irinotekaani/5FU/FA kombinatsioonile viis üldise elulemuse statistiliselt olulise pikenedumiseni. Kliinilist kasu, mida hinnati üldise elulemuse järgi, täheldati kõikides eelnevalt kindlaksmääratud patsiendi alagruppides, sealhulgas vanuse, soo, sooritusvõime, kasvaja esmase lokalisatsiooni, haigusest haaratud organite arvu ja metastaatilise haiguse kestuse järgi määratletud gruppides. Vt ka bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõtet. Uuringu AVF2107g efektiivsuse tulemuste kokkuvõte on esitatud järgnevas tabelis.

	AVF2107g	
	Grupp 1 Irinotekaan/5FU/FA + Platseebo	Grupp 2 Irinotekaan/5FU/FA + Avastin <sup>a</sup>
Patsientide arv	411	402
Üldine elulemus		
Aja mediaan (kuudes)	15,6	20,3
95% usaldusvahemik	14,29...16,99	18,46...24,18
Riskimäär <sup>b</sup>		0,660
p-väärtus		0,00004
Progresseerumise vaba elulemus		
Aja mediaan (kuudes)	6,2	10,6
Riskimäär		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 kestus		
Aja mediaan (kuudes)	7,1	10,4
25–75 protsentiil (kuudes)	4,7...11,8	6,7...15,0

<sup>a</sup> 5 mg/kg iga 2 nädala järel.

<sup>b</sup> Võrreldes kontrollgrupiga.

### Kombineeritud ravi tsetuksimabiga

EMR 62 202-013: Selles randomiseeritud metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide uuringus, mis koosnes patsientidest, kes ei olnud eelnevalt saanud metastaatilise haiguse ravi, võrreldi tsetuksimabi ja irinotekaani koos 5-fluorouratsiil/foliinhape (5FU/FA) infusiooni kombinatsiooni (599 patsienti) ainult kemoterapiat saanud patsientide tulemustega (599 patsienti). Metsikut tüüpi KRAS geeniga kasvajatega patsientide osakaal üldisest KRAS staatusega patsiendipopulatsioonist oli 64%.

Nendest uuringutest saadud efektiivsusandmete kokkuvõte on esitatud järgnevas tabelis:

	Üldine patsiendipopulatsioon		Metsikut tüüpi KRAS geeniga populatsioon	
Muutuja/statistiline	Tsetuksimab + FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Tsetuksimab + FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
<b>ORR</b>				
% (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	
<b>PFS</b>				
Riskimäär (95% CI)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
p- väärtus	0,0479		0,0167	

CI = usaldusvahemik, FOLFIRI = irinotekaan + infusioonina 5FU/FA, ORR = objektiivne ravivastuse määr (täieliku või osalise ravivastusega patsiendid), PFS = progresseerumise vaba elulemus

### Kombineeritud ravi kapetsitabiiniga

Andmed randomiseeritud, kontrollitud III faasi uuringust (CAIRO) toetavad kapetsitabiini kasutamist metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide esmavaliku raviks algannusega 1000 mg/m<sup>2</sup> kahe nädala jooksul iga 3 nädala tagant kombinatsioonis irinotekaaniga. Järjestikuse ravi (n=410) või kombineeritud ravi (n=410) saamiseks randomiseeriti 820 patsienti. Järjestikune ravi seisnes esmavaliku ravis kapetsitabiiniga (1250 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul), teise valiku ravis irinotekaaniga (350 mg/m<sup>2</sup> esimesel päeval) ning kolmanda valiku kombinatsioonravis kapetsitabiini (1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) ja oksaliplatiiniga (130 mg/m<sup>2</sup> esimesel päeval). Kombineeritud ravi seisnes esmavaliku ravis kapetsitabiiniga (1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) kombineeritud irinotekaaniga (250 mg/m<sup>2</sup> esimesel päeval) (XELIRI) ja teise valiku ravis kapetsitabiin (1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) koos oksaliplatiiniga (130 mg/m<sup>2</sup> esimesel päeval). Kõiki ravitsükleid manustati 3-nädalaste intervallidega. Esmavaliku ravis progressioonivaba elulemuse mediaan ravi saanute populatsioonis kapetsitabiini monoterapiaga oli 5,8 kuud (95% CI: 5,1...6,2 kuud) ning XELIRI puhul 7,8 kuud (95% CI: 7,0...8,3 kuud) (p=0,0002).

Mitmekeskuselise randomiseeritud ja kontrollitud II faasi uuringu (AIO KRK 0604) vaheanalüüsi andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist algannuses 800 mg/m<sup>2</sup> kahe nädala jooksul iga 3 nädala tagant kombinatsioonis irinotekaaniga ja bevatsizumabiga metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide esmavaliku raviks. 115 patsienti randomiseeriti saada ravi kapetsitabiiniga kombinatsioonis irinotekaaniga (XELIRI) ning bevatsizumabiga: kapetsitabiin (800 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas kahe nädala jooksul, millele järgnes seitsmepäevane ravipaus), irinotekaan (200 mg/m<sup>2</sup> 30-minutilise infusioonina esimesel päeval iga kolme nädala tagant) ning bevatsizumab (7,5 mg/kg 30...90-minutilise infusioonina esimesel päeval iga 3 nädala tagant); kokku 118 patsienti randomiseeriti saada ravi kapetsitabiini kombinatsioonis oksaliplatiin koos bevatsizumabiga: kapetsitabiin (1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 7-päevane ravipaus), oksaliplatiin (130 mg/m<sup>2</sup> 2-tunnise infusioonina esimesel päeval iga 3 nädala tagant) ning bevatsizumab (7,5 mg/kg 30...90-minutilise infusioonina esimesel päeval iga 3 nädala tagant). Progressioonivaba elulemus 6. kuul ravi saanute populatsioonis oli 80% (XELIRI + bevatsizumab) versus 74% (XELOX + bevatsizumab). Üldine ravivastuse määr (täielik ravivastus + osaline ravivastus) oli 45% (XELOX + bevatsizumab) versus 47% (XELIRI + bevatsizumab).

### Monoterapia korral teise valiku ravimina metastaatilise kolorektaalvähi ravis

II/III faasi kliinilised uuringud, milles ravimit manustati iga kolme nädala järel, hõlmasid rohkem kui 980 metastaatilise kolorektaalvähiga patsienti, kes ei allunud varasemale 5FU ravile. Irinotekaan efektiivsust hinnati 765 patsiendil, kellel esines uuringusse lülitumise ajal dokumenteeritud haiguse progresseerumine 5FU raviga.

	III faas					
	Irinotekaan <i>versus</i> toetav ravi			Irinotekaan <i>versus</i> 5FU		
	Irinotekaan n=183	Toetav ravi n=90	p-väärtused	Irinotekaan n=127	5FU n=129	p-väärtused
Progresseerumise vaba elulemus 6. kuul (%)	NA	NA		33,5 *	26,7	p=0,03
Elulemus 12. kuul (%)	36,2 *	13,8	p=0,0001	44,8 *	32,4	p=0,0351
Elulemuse mediaan (kuudes)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: pole asjakohane

\*: statistiliselt oluline erinevus

455 patsiendiga läbi viidud II faasi uuringutes, kus ravimit manustati iga kolme nädala järel, oli 6 kuu progressioonivaba elulemus 30% ja elulemuse mediaan 9 kuud. Aja mediaan progresseerumiseni oli 18 nädalat.

Lisaks on läbi viidud mittevõrdlevad II faasi uuringud 304 patsiendil, keda raviti iganädalase raviskeemi järgi, manustades 125 mg/m<sup>2</sup> intravenoosse infusioonina 90 minuti jooksul neljal järjestikusel nädalal. Järgnes kahenädalane ravipaus. Nendes uuringutes oli aja mediaan progresseerumiseni 17 nädalat ja elulemuse mediaan 10 kuud. Sarnast ohutusprofiili on täheldatud iganädalase raviskeemi puhul 193 patsiendil (algannus 125 mg/m<sup>2</sup>) võrreldes kolmenädalase raviskeemiga. Esimese vedela iste esinemise aja mediaan oli 11. päev.

Kombinatsioon tsetuksimabiga pärast seda kui irinotekaanravi (sh tsütotoksiline ravi) ei ole andnud tulemusi

Tsetuksimabi ja irinotekaani kombinatsiooni efektiivsust uuriti kahes kliinilises uuringus. Kombineeritud ravi said kokku 356 EGFR-ekspressiooniga metastaatilise kolorektaalvähiga patsienti, kellel oli irinotekaani sisaldav tsütotoksiline ravi hiljuti ebaõnnestunud ja kellel oli minimaalne sooritusvõime Karnofsky järgi 60, kuid kellest enamusel oli Karnofsky järgi sooritusvõime  $\geq$  80.

EMR 62 202-007: Selles randomiseeritud uuringus võrreldi tsetuksimabi ja irinotekaani kombinatsiooni (218 patsienti) tsetuksimabi monoteerapiaga (111 patsienti).

IMCL CP02-9923: Selles ühe uuringurühmaga avatud uuringus hinnati kombinatsioonravi kasutamist 138 patsiendil.

Nendest uuringutest saadud efektiivsusandmete kokkuvõte on esitatud järgnevalt:

Uuring	N	ORR		DCR		PFS (kuudes)		OS (kuudes)	
		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 = usaldusvahemik, DCR = haiguse kontrolli määr (täieliku ravivastuse, osalise ravivastuse või vähemalt 6 nädala jooksul stabiilse haigusega patsiendid), ORR = objektiivne ravivastuse määr (täieliku või osalise ravivastusega patsiendid), OS = üldine elulemus, PFS = progressioonivaba elulemus

Tsetuksimabi ja irinotekaan kombinatsiooni efektiivsus oli objektiivse ravivastuse määra (ORR), haiguse kontrolli määra (DCR) ja progressioonivaba elulemuse (PFS) osas parem tsetuksimabi monoterapiast. Randomiseeritud uuringus ei demonstreeritud toimet üldisele elulemusele (riskimäär 0,91, p=0,48).

#### **Farmakokineetilised/farmakodünaamilised andmed**

Irinotekaanravi puhul esinenud põhiliste toksiliste toimete (nt leukoneutropeenia ja kõhulahtisus) intensiivsus on seotud ravimi ja metaboliidi SN-38 ekspositsiooniga (AUC). Tähelepanu väärtustele korrelatsioonile hematoloogilise toksilisuse (vere valgeliblede ja neutrofiilide langus madalaima tasemeni) või kõhulahtisuse intensiivsuse ja nii irinotekaan kui metaboliidi SN-38 AUC väärtuste vahel monoterapiaga korral.

#### Vähenenud UGT1A1 aktiivsusega patsiendid

Uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaas 1A1 (UGT1A1) osaleb irinotekaan aktiivse metaboliidi SN-38 metaboolses inaktivatsioonis inaktiivseks SN-38 glükuroniidiks (SN-38G). UGT1A1 geen on kõrge polümorfisusega, millest tulenevad isikute varieeruvad metaboolsed võimed. Üks UGT1A1 geeni spetsiifilistest variatsioonidest on polümorfism promoteri piirkonnas, mida nimetatakse UGT1A1\*28 variandiks. Kõnealust varianti ja muid kaasasündinud UGT1A1 defitsiite (nt Crigler-Najjari sündroom ja Gilberti sündroom) seostatakse selle ensüümi vähenenud aktiivsusega. Metaanalüüsi andmed viitavad sellele, et isikutel, kellel on Crigler-Najjari sündroom (1. ja 2. tüüpi) või isikutel, kes on homosügootsed UGT1A1\*28 alleeli suhtes (Gilberti sündroom), esineb pärast irinotekaan keskmete või suurte annuste (> 150 mg/m<sup>2</sup>) manustamist suurem hematoloogilise toksilisuse risk (III...IV aste). UGT1A1 genotüübi ja irinotekaan põhjustatud kõhulahtisuse seost ei ole kindlaks tehtud.

Patsientidele, kelle kohta on teada nende homosügootsus UGT1A1\*28 suhtes, tuleks manustada tavapärase näidustatud irinotekaan algannus. Selliseid patsiente tuleks siiski jälgida hematoloogilise toksilisuse suhtes. Irinotekaan vähendatud algannuse manustamist tuleb kaaluda nende patsientide puhul, kellel on esinenud eelneva ravi käigus hematoloogilist toksilisust. Täpne algannuse vähendamine ei ole sellisel patsiendipopulatsioonil kindlaks määratud ja seetõttu peab iga järgnev annuse muutmine põhinema patsiendi ravitaluvusel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Antud hetkel ei ole piisavalt andmeid UGT1A1 genotüpiseerimise kliinilise kasu kohta järelduste tegemiseks.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

I faasi uuringus 60 patsiendil annuse 100...750 mg/m<sup>2</sup> manustamisel 30-minutilise intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel selgus irinotekaani kahe- või kolmefaasiline eliminatsiooniprofiil. Keskmine plasmakliirens oli 15 l/h/m<sup>2</sup> ja jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni juures (V<sub>ss</sub>): 157 l/m<sup>2</sup>. Keskmine poolväärtusaeg plasmast kolmefaasilise mudeli esimeses faasis oli 12 minutit, teises faasis 2,5 tundi ja lõpufaasis 14,2 tundi. SN-38 puhul esines kahefaasiline eliminatsiooniprofiil, kus keskmine lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 13,8 tundi. Irinotekaani ja SN-38 keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmast, mis saavutati soovitatud annusega 350 mg/m<sup>2</sup> infusiooni lõpus, oli vastavalt 7,7 mikrogrammi/ml ja 56 ng/ml, vastavate keskmiste kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) väärtustega 34 mikrogrammi.h/ml ja 451 ng.h/ml. Farmakokineetiliste parameetrite ulatuslikku individuaalset varieeruvust täheldati üldiselt SN-38 puhul.

148-l metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendil, keda raviti mitme erineva skeemi ja annusega II faasi uuringutes, teostati populatsiooni irinotekaani farmakokineetiline analüüs. Farmakokineetilised parameetrid, mis saadi kolme võrreldud mudeli põhjal, olid sarnased I faasi uuringutulemustele. Kõik uuringud on näidanud, et irinotekaani (CPT-11) ja SN-38 ekspositsioon 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 <sup>14</sup>C-märgistatud ravimiga näitavad, et enam kui 50% intravenoosselt manustatud irinotekaani annusest eritub muutumatul kujul, 33% eritub väljaheitega, peamiselt sapi kaudu ning 22% uriiniga.

Kaks metaboolset rada muundavad kumbki vähemalt 12% annusest:

- Hüdroliis karboksüülesterase toimele aktiivseks metaboliidiks SN-38. Viimane elimineeritakse peamiselt glükuronisatsiooni teel ning väljutatakse sapiga ja neerude kaudu (vähem kui 0,5% irinotekaani annusest). SN-38 glükuronid hüdroliisitakse seejärel tõenäoliselt sooles.
- Tsütokroom P4503A ensüümidest sõltuv oksüdatsioon, mille tõttu avaneb väline piperidiintsükkel ning tekib APC (aminopentaanhappe derivaat) ja NPC (primaarne amiinderivaat) (vt lõik 4.5).

Kõige rohkem esineb plasmast muutumatul kujul irinotekaani, järgnevad APC, SN-38 glükuronid ja SN-38. Ainult SN-38 omab märkimisväärset tsütotoksilist toimet.

Irinotekaani kliirens on langenud ligikaudu 40% patsientidest, kellel on bilirubiinisaldus veres 1,5...3 korda üle normi ülemise piiri. Nendel patsientidel annab irinotekaani annuse 200 mg/m<sup>2</sup> manustamine ravimi ekspositsiooni plasmast, mis on võrreldav maksafunktsiooni normaalsete näitajatega vähihaigetele annuse 350 mg/m<sup>2</sup> manustamise puhul.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

On näidatud, et irinotekaani ja SN-38 on mutageense toimega *in vitro* kromosoomide aberratsioonitestis CHO-rakkudel ja samuti *in vivo* mikronukleuse testis hiirtel. Siiski ei ole Ames'i testis mutageenset potentsiaali ilmnenud.

Rottidel, keda raviti 13 nädala jooksul kord nädalas maksimaalse annusega 150 mg/m<sup>2</sup> (mis on vähem kui pool inimesele soovitatavast annusest), ei täheldatud ühtegi raviga seotud kasvaja teket 91 nädalat pärast ravi lõppu.

Ühekordse ja korduva annuse manustamise toksilisuse uuringud on irinotekaaniga teostatud hiirtel, rottidel ja koertel. Põhilised toksilised toimed ilmnesid vereloome- ja lümfisüsteemi poolt. Koertel täheldati hilist kõhulahtisust koos soolelimaskestast atroofia ja lokaalse nekroosiga. Koertel täheldati ka alopeetsiat.

Nende toimete raskusaste oli seotud annusega ja oli pöörduv.

## Reproduktsioon

Irinotekaan 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 ning sagesid kõrvalkalded käitumises.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

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

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6 (vt ka lõik 4.2).

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

*Viaal enne avamist*  
2 aastat.

*Pärast avamist*  
Viaali sisu tuleb kasutada kohe pärast viaali esmakordset avamist.

*Pärast lahjendamist*  
Pärast lahjendamist soovitatud infusioonilahustega (vt lõik 6.6) on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 15°C...25°C ja 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°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 temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.  
Mitte lasta külmuda.  
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

2 ml  
Infusioonilahuse kontsentratsioon on 2 ml I tüüpi merevaikklaasist viaalis, mis on suletud klorobutüülkummist korki ja alumiiniumist äratõmmatava kattega.

5 ml  
Infusioonilahuse kontsentratsioon on 5 ml I tüüpi merevaikklaasist viaalis, mis on suletud klorobutüülkummist korki ja alumiiniumist äratõmmatava kattega.

15 ml

Infusioonilahuse kontsentraat on 20 ml I tüüpi merevaikklaasist viaalis, mis on suletud halli butüülkummist korki ja alumiiniumist äratõmmatava kattega.

25 ml

Infusioonilahuse kontsentraat on 30 ml I tüüpi merevaikklaasist viaalis, mis on suletud halli butüülkummist korki ja alumiiniumist äratõmmatava kattega.

Pakendi suurused:

1 x 2 ml viaal

1 x 5 ml viaal

1 x 15 ml viaal

1 x 25 ml viaal

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

### Käsitsemine

Sarnaselt teiste kasvjavastaste ainetega peab olema ettevaatlik irinotekaani infusioonilahuse kontsentraadi käsitlemisel. Lahjendamine tuleb teostada aseptilistes tingimustes vastava väljaõppe saanud personali poolt selleks ettenähtud kohas. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid, et vältida ravimi sattumist nahale ja limaskestadele.

### Lahjendamise juhised

Irinotekaani infusioonilahuse kontsentraat on mõeldud ainult veeniinfusiooni teel manustamiseks pärast lahjendamist soovitud lahustite, kas 0,9% naatriumkloriidi- või 5% glükoosilahusega. Aseptiliselt tõmmata vajalik kogus irinotekaani infusioonilahuse kontsentraati viaalist kalibreeritud süstlaga ja süstida see 250 ml infusioonikotti või -pudelisse. Lahuse ühtlaseks segunemiseks tuleb mahutit käes pöörata.

Kui viaalides või pärast manustamiskõhlikuks muutmist täheldatakse sadet, tuleb preparaati hävitada, järgides tsütotoksiliste ainete kohta kehtivaid standardseid protseduureegleid.

Kaitsemeetmed irinotekaani infusioonilahuse kontsentraadi käsitlemisel

1. Ravimit tuleb käsitseda tõmbekapis, kanda kaitsekindaid ja -riietust. Kui tõmbekappi ei ole, peab kandma ka kaitsemaski ja -prille.
2. Avatud konteinerid, nagu viaalid ja infusioonipudelid ning kasutatud kanüülid, süstlad, kateetrid, torud ja tsütostaatikumi jäägid, loetakse ohtlikeks jäätmeteks ning need tuleb hävitada vastavalt OHTLIKE JÄÄTMETE hävitamise kohalikele eeskirjadele.
3. Mahaloksumise korral tuleb järgida alltoodud juhiseid:
  - tuleb kanda kaitseriietust
  - purunenud klaas tuleb kokku koguda ja panna OHTLIKE JÄÄTMETE konteinerisse
  - saastunud pinnad tuleb korralikult üle loputada rohke külma veega
  - loputatud pinnad tuleb seejärel korralikult üle pühkida ning pühkimiseks kasutatud materjalid tuleb visata OHTLIKE JÄÄTMETE konteinerisse.
4. Irinotekaani infusioonilahuse kontsentraadi sattumisel nahale tuleb vastavat piirkonda loputada rohke jooksva veega ning pesta seejärel vee ja seebiga. Limaskestadele sattumisel tuleb vastavat kohta pesta hoolikalt veega. Ebamugavuse tekkimisel võtke ühendust arstiga.
5. Irinotekaani infusioonilahuse kontsentraadi silma sattumisel pesta silmi hoolikalt rohke veega. Pidada otsekohe nõu silmaarstiga.

### Hävitamine

Kõik esemed, mida on kasutatud ravimi valmistamiseks, manustamiseks või muul viisil irinotekaaniga kokku puutunud vahendid tuleb hävitada vastavalt tsütotoksiliste ainete käsitlemise kohalikele juhistele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 134  
02-305 Warszawa  
Poola

### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

615509

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.02.2009  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.05.2018

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

jaanuar 2019