

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irinotecan Kabi 20 mg/ml, infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml 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 omav abiaine

Üks ml sisaldab 45 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Helekollane lahus.

pH: 3,0...3,7

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

Annustamine

Ainult täiskasvanutele. Irinotekaan infusioonilahus manustatakse perifeersesse või tsentraalveeni.

Soovitav annus:

Monoteraapia (varem ravitud patsientidel)

Irinotekaani 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 patsientidel)

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

- Irinotekaan pluss 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 foliinhappe ja 5-fluorouratsiili infusioonid.

Tsetuksimabi samaaegse annustamise ja manustamisviisi kohta saate teavet selle ravimi tooteinfost. Tavaliselt kasutatakse samasugust irinotekaani annust nagu varem kasutatud irinotekaani sisaldava raviskeemi viimastes tsüklites. Irinotekaani ei manustata varem kui 1 tund pärast tsetuksimabi infusiooni lõppemist.

Bevatsizumabi annustamise ja manustamisviisi kohta saate teavet bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kapetsitabiini kombinatsiooni annustamise ja manustamisviisi kohta vt lõik 5.1 ja vastavad lõigud kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttes.

Annuse kohandamine:

Irinotekaani tohib kasutada pärast taastumist kõigist kõrvaltoimetest 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 kõhulahtisus oleks täielikult taandunud.

Järgmise tsükli ajal peaks irinotekaani ja 5FU (kui viimast kasutatakse) annust vähendama eelnenud infusioonil esinenud raskeimale kõrvaltoimele vastavalt. Raviga peab ootama 1...2 nädalat, kuni raviga seotud kõrvaltoimed on täielikult taandunud.

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

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

Kombinatsioonravi korral irinotekaaniga tuleb tsetuksimabi annuste kohandamise soovitusi järgida selle ravimi tooteinfo kohaselt.

Kasutamisel kombinatsioonis kapetsitabiiniga 65-aastastel või vanematel patsientidel on soovitatav vähendada kapetsitabiini algannust 800 mg-ni m² kohta kaks korda ööpäevas, vastavalt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttele. Vaadake ka soovitusi annuse kohandamiseks kombinatsioonravi korral, mis on antud kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttes.

Ravi kestus

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

Patsientide erirühmad

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Monoteraapia: Irinotekaani algannuse määramine patsientidele, kelle üldseisund on ≤ 2 , tuleb lähtuda bilirubiinitasemest veres (kuni 3 korda üle normi ülemise piiri (*upper limit of the normal range*, ULN)). Patsientidel, kellel esineb hüperbilirubineemia ja protrombiiniaeg on üle 50%, on irinotekaani kliirens langenud (vt lõik 5.2) ja seetõttu on hepatotoksilisuse risk suurenenud. Seega peab nendel patsientidel kord nädalas kontrollima täielikku verevalemit.

- Patsientidel, kelle bilirubiinisaldus on suurenenud kuni 1,5 korda üle ULN, on irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi soovitatav annus 350 mg/m²,

- Patsientidel, kelle bilirubiinisaldus on suurenenud 1,5 kuni 3 korda üle ULN, on irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi soovitatav annus 200 mg/m²,
- Patsientidel, kelle bilirubiinisaldus on suurenenud üle 3 korra ULN-st ei tohi irinotekaani manustada (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Irinotekaani kasutamise kohta kombinatsioonravis maksakahjustustega patsientidel andmed puuduvad.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Neerufunktsiooni kahjustuse korral ei soovitata irinotekaani kasutada, kuna kliinilisi uuringuid nendel patsientidel ei ole läbi viidud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad

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

Lapsed

Irinotekaani ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

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 lõik 4.6).
- Bilirubiinisaldus >3 korda üle normi ülemise piiri (vt lõik 4.4).
- Luuüdi raske puudulikkus.
- WHO skaala järgi üldseisund >2
- Kasutamine koos naistepunaürdiga (vt lõik 4.5).
- Nõrgestatud elusvaktsiinid (vt lõik 4.5).

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Irinotecan Kabi kasutamisel tuleb piirduda ühikutega, mis on määratletud tsütotoksilise kemoteraapia jaoks ja ravimit tohib kasutada ainult kvalifitseeritud onkoloogi järelevalve all.

Kõrvaltoimete iseloomu ja esinemissagedust arvestades võib alljärgnevatel juhtudel Irinotecan Kabi määrata vaid pärast oodatava kasu võrdlemist võimalike raviriskidega:

- riskiteguri esinemine patsientidel, eriti nendel, 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 vedelikukoguse manustamisega hilise kõhulahtisuse tekke korral). Selliseid patsiente soovitatakse jälgida rangelt haiglatingimustes.

Monoteraapia korral Irinotecan Kabi'ga manustatakse seda tavaliselt iga 3 nädala järel. Patsientidel, kes vajavad sagedamat jälgimist või kellel on eriti suur risk raske neutroopenia tekkeks, võib kaaluda iganädalast manustamisskeemi (vt lõik 5).

Hiline kõhulahtisus

Patsiente tuleb informeerida hilise kõhulahtisuse tekke võimalusest rohkem kui 24 tundi pärast Irinotecan Kabi manustamist ja mis tahes ajal enne järgmist tsüklit. Monoteraapia korral tekkis esimene vedel iste keskmiselt 5. päeval pärast Irinotecan Kabi infusiooni. Patsiendid peaksid sellest

kiiresti informeerima oma raviarsti ja viivitamatult alustama adekvaatse raviga.

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

Niipea, kui tekib esimene vedel iste, peab patsient hakkama jooma suurtes kogustes elektrolüütide sisaldavaid vedelikke ning viivitamatult tuleb alustada kõhulahtisuse raviga. Kõhulahtisuse ravi määrab sama osakond, kus Irinotecan Kabi't manustati. Haiglast väljakirjutamisel peab patsient välja ostma talle määratud ravimpreparaadid, et ta saaks raviga alustada kohe, kui kõhulahtisus ilmneb.

Lisaks peab patsient kõhulahtisuse ilmnemisel kohe informeerima oma raviarsti või Irinotecan Kabi manustanud osakonda.

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

Kui kõhulahtisusega kaasneb raske neutropeeniat (neutrofiilide arv <500 rakku/ mm^3), tuleb lisaks kõhulahtisuse ravile alustada profülaktiliselt laia toimespektriga antibiootikumi manustamist.

Lisaks antibiootikumravile soovitatakse kõhulahtisuse korral hospitaliseerimist alljärgnevatel juhtudel:

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

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

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

Hematoloogia

Kliinilistes uuringutes olid NCI CTC 3. ja 4. astme neutropeeniat esinemissagedused oluliselt suuremad patsientidel, kes varem olid saanud vaagna/kõhuõõne kiiritusravi võrreldes nendega, kes sellist kiiritusravi ei olnud saanud. Patsientidel, kellel ravieelne üldbilirubiini tase oli 1,0 mg/dl või rohkem, oli samuti oluliselt suurem tõenäosus 3. või 4. astme kõrvaltoimete esinemiseks esimese ravitsükli ajal võrreldes nendega, kellel bilirubiini tase oli $<1,0$ mg/dl.

Ravikuuri ajal Irinotecan Kabi'ga soovitatakse kord nädalas kontrollida täielikku verevalemit.

Patsiente tuleb teavitada neutropeeniat riskidest ja palaviku tähtsusest. Febriilset neutropeeniat (temperatuur $>38^\circ\text{C}$ ja neutrofiilide arv ≤ 1000 rakku/ mm^3) tuleb kiiresti ravida haiglattingimustes laia toimespektriga intravenoossete 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 patsiendile määrama täieliku verevalemi.

Maksakahjustus

Enne ravi algust ja enne iga uut ravitsükli tuleb määrata maksafunktsiooni näitajad.

Iga nädal tuleb verevalemit kontrollida patsientidel, kellel bilirubiinisisaldus on 1,5...3 korda üle normi ülemise piiri (ULN), kuna irinotekaani kliirens on langenud (vt lõik 5.2) ja hematoloogiliste kõrvaltoimete risk suurem. Patsientidel, kellel bilirubiinisisaldus on suurenenud enam kui kolm korda üle ULN (vt lõik 4.3).

Vähenenud UGT1A1 aktiivsusega patsiendid

Patsientidel, kes on UGT1A1 kehvad metaboliseerijad, nagu Gilberti sündroomiga patsiendid (nt UGT1A1*28 või *6 variantide homosügootsus), on suurenenud risk raske neutropeeniat ja kõhulahtisuse tekkeks pärast ravi irinotekaaniga. See risk suureneb koos irinotekaani annusetasemega.

Kuigi algannuse puhul ei ole annuse vähendamist täpselt määratletud, tuleb kaaluda irinotekaani vähendatud algannust patsientidel, kes on UGT1A1 kehvad metaboliseerijad, eriti patsientidel, kellele

manustatakse annuseid > 180 mg/m², või haprad patsiendid. Arvesse tuleb võtta kehtivates kliinilistes ravijuhendites sellele patsiendirühmale antud annustamissoovitusi. Järgnevaid annuseid võib suurendada vastavalt konkreetse patsiendi ravitaluvusele.

Raske neutropeenia ja kõhulahtisuse suurenenud riskiga patsientide tuvastamiseks saab kasutada UGT1A1 genotüüpiseerimist, kuid ravieelse genotüüpiseerimise rakendamine ei anna kliinilises praktikas kindlat tulemust, sest UGT1A1 polümorfism ei ole kõigi irinotekaani kasutamisel esinevate toksilisuste põhjuseks (vt lõik 5.2).

Iiveldus ja oksendamine

Iga kord enne irinotekaani kasutamist soovitatakse profülaktiliselt manustada antiemeetikume. Iiveldust ja oksendamist esineb sageli. Kui oksendamisega kaasneb hiline kõhulahtisus, tuleb patsient viivitamatult hospitaliseerida.

Äge kolinergiline sündroom

Ägeda kolinergilise sündroomi ilmnemisel (defineeritud kui varajane kõhulahtisus koos muude nähtude ja sümptomitega, nagu higistamine, kõhukrambid, pupilli ahenemine (mioos) ja süljevool), tuleb vastunäidustuste puudumisel manustada atropiinsulfaati (0,25 mg nahaalusi) (vt lõik 4.8). Neid sümptomeid võib täheldada irinotekaani infusiooni ajal või peagi pärast infusiooni lõppu; arvatavasti on need seotud irinotekaani eelühendi antikoliinesteraasse toimega ning eeldatavasti esineb seda sagedamini irinotekaani suuremate annuste kasutamisel. Astmaga patsientide puhul tuleb ravimit manustada ettevaatlikult. Kui patsiendil on anamneesis äge ja raske kolinergiline sündroom, soovitatakse pärast järgnevaid Irinotecan Kabi manustamisi profülaktiliselt kasutada atropiinsulfaati.

Hingamisteede häired

Irinotekaani ravikuuri ajal on aeg-ajalt esinenud interstitsiaalset kopsuhaigust kopsuinfiltraatide näol. Interstitsiaalne kopsuhaigus võib lõppeda surmaga. Pneumotoksiliste ravimpreparaatide, kiiritusravi ja kolooniaid stimuleerivate faktorite kasutamine on kopsuinfiltraatide tekkega seotud võimalikud riskifaktorid. Irinotekaani ravikuuri eel ja ajal tuleb riskifaktoritega patsiente respiratoorsete sümptomite suhtes põhjalikult jälgida.

Ekstrasvasatsioon

Kuigi irinotekaan ei ole teadaolevalt vesikant, tuleb siiski rakendada ettevaatust ekstrasvasatsiooni vältimiseks ning infusioonikohta tuleb jälgida põletikutunnuste suhtes. Ekstrasvasatsiooni tekkimisel on soovitatav infusioonikoha loputus ja jää aplikatsioonid.

Eakad

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

Krooniline põletikuline soolehaigus ja/või soolesulgus

Ravi Irinotecan Kabi'ga ei tohi rakendada enne soolesulguse lahenemist (vt lõik 4.3).

Neerufunktsioon

On täheldatud seerumi kreatiniini või vere ureaalämmastiku taseme tõusu. Mõnel juhul on esinenud äge neerupuudulikkus. Neil juhtudel oli üldiselt tegemist infektsiooni tüsistusega või iiveldusest, oksendamisest või kõhulahtisusest tingitud dehüdratsiooniga. Harvadel juhtudel on teatatud ka neerufunktsiooni häiretest seoses tuumori lüüsi sündroomiga.

Kiiritusravi

Patsientidel, kes on varem saanud vaagna/kõhuõõne kiiritusravi, on suurem risk müelosupressiooni tekkeks pärast irinotekaani manustamist. Arstid peavad rakendama ettevaatust patsientide ravimisel, kes on eelnevalt saanud ulatuslikku kiiritusravi (st >25% luuüdist kiiritatud ning 6 nädala jooksul enne ravi alustamist irinotekaaniga). Selles patsiendirühmas võib olla asjakohane annuseid kohandada (vt lõik 4.2).

Südame häired

Irinotekaani ravi järgselt on esinenud müokardi isheemilisi tüsistusi peamiselt olemasoleva südamehaigusega, muude teadaolevate südamehaiguste riskiteguritega või varasemalt tsütotoksilist keemiaravi saanud patsientidel (vt lõik 4.8).

Seega tuleb teadaolevate riskiteguritega patsiente hoolikalt jälgida ning püüda aktiivselt minimeerida kõigi muudetavate riskitegurite (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia) mõjusid.

Vaskulaarsed häired

Irinotekaani on harva seostatud trombembooliliste tüsistustega (kopsuemboolia, veenitromboos, arteriaalne trombemboolia) patsientidel, kellel on palju riskitegureid lisaks kasvajalisele põhihaigusele.

Muud

Harvadel juhtudel patsientidel, kellel esines dehüdratsioon kõhulahtisuse ja/või oksendamise tagajärjel või sepsis, on täheldatud neerupuudulikkuse, hüpotensiooni või vereringepuudulikkuse teket.

Fertiilses eas naised ja mehed peavad kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ning vastavalt 1 kuu ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

Irinotekaani samaaegsel kasutamisel koos CYP3A4 tugevate inhibiitoritega (nt ketokonasool) või indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, apalutamiid) võib irinotekaani metabolism muutuda ja seda tuleks vältida (vt lõik 4.5).

Ravim sisaldab 45 mg sorbitooli ühes milliliitris kontsentraadis. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel. Enne selle ravimi manustamist peab igalt patsiendilt võtma hoolika anamneesi, keskendudes päriliku fruktoositalumatuse sümptomitele.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Naistepuna ürt: irinotekaani aktiivse metaboliidi SN-38 sisalduse vähenemine plasmas. Väikeses farmakokineetika uuringus (n=5), kus irinotekaani annuses 350 mg/m² manustati koos 900 mg naistepuna ürdiga (*Hypericum perforatum*), täheldati irinotekaani aktiivse metaboliidi SN-38 sisalduse 42%-list vähenemist plasmas. Seetõttu ei tohi naistepuna ürtil koos irinotekaaniga manustada.

Nõrgestatud elusvaktsiinid (nt kollapalaviku vaktsiin): risk generaliseerunud vaktsiinireaktsiooni tekkeks, mis võib lõppeda surmaga. Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud ravi ajal irinotekaaniga ja 6 kuud pärast kemoteraapia lõpetamist. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine tohib kasutada, kuid ravivastus neile vaktsiinidele võib olla vähenenud.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4)

Irinotekaani samaaegne manustamine tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) tugevate inhibiitorite või indutseerijatega võib muuta irinotekaani metabolismi ning seda tuleb vältida (vt lõik 4.4):

Ravimpreparaadid, mis on tugevad CYP3A4 ja/või UGT1A1 indutseerijad (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin või apalutamiid):

Irinotekaani, SN-38 ja SN-38 glükuroniidi vähenenud ekspositsiooni ja vähenenud farmakodünaamiliste toimete risk. Mitmetes uuringutes on näidatud, et CYP3A4 indutseerivate krambivastaste ravimpreparaatide samaaegne manustamine viib irinotekaani, SN-38 ja SN-38 glükuroniidi ekspositsiooni ja farmakodünaamiliste toimete vähenemiseni. Selliste krambivastaste ravimpreparaatide mõju avaldub SN-38 ja SN-38G AUC vähenemises 50% või enam. Lisaks CYP3A4 ensüümide indutseerimisele võib irinotekaani ja selle metaboliitide ekspositsiooni vähenemises oma osa olla võimendatud glükuronisatsioonil ja suurenenud sapiga eritumisel. Lisaks on fenütoiini puhul risk krambihoogude halvenemiseks, mille põhjuseks on fenütoiini vähenenud imendumine seedetraktist tsütotoksiliste ravimite toimel.

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, proteaasi inhibiitorid, klaritromütsiin, erütromütsiin, telitromütsiin):

Ühes uuringus näidati, et ketokonasooli samaaegsel manustamisel vähenes APC AUC 87% ja suurenes SN-38 AUC 109% võrreldes irinotekaani manustamisega ainsa ravimina.

UGT1A1 inhibiitorid (nt atasanaviir, ketokonasool, regorafeniib):

Risk irinotekaani aktiivse metaboliidi SN-38 süsteemse ekspositsiooni suurenemiseks. Arst peab sellega arvestama, kui kombinatsiooni kasutamine on vältimatu.

Teised CYP3A4 inhibiitorid (nt krisotiniib, idelalisiib):

Risk irinotekaani toksilisuse suurenemiseks, mille põhjuseks on irinotekaani metabolismi vähenemine krisotiniibi või idelalisiibi toimet.

Kasutamisel on vajalik ettevaatus

K-vitamiini antagonistid: suurenenud risk verejooksude ja trombootiliste sündmuste tekkeks kasvajaliste haiguste korral. Kui K-vitamiini antagonist on näidustatud, on nõutav sagedasem INR (rahvusvaheline normaliseeritud suhe) jälgimine.

Samaaegne kasutamine, millega tuleb arvestada

Immunosupressandid (nt tsüklosporiin, takroliimus): liigne immunosupressioon koos lümfoproliferatsiooni riskiga.

Neuromuskulaarsed blokaatorid: irinotekaani koostoimeid neuromuskulaarsete blokaatoritega ei saa välistada. Kuna irinotekaanil on antikolinergiline toime, võivad antikolinergilise toimega ravimid pikendada suksametoniumi neuromuskulaarset blokaadi indutseerivat toimet ja antagoniseerida mittedepolariseerivate ravimpreparaatide poolt indutseeritud neuromuskulaarset blokaadi.

Teised kombinatsioonid

5-fluorouratsiil/foliinhape: 5-fluorouratsiili/foliinhappe manustamine kombinatsioonraviskeemis ei muuda irinotekaani farmakokineetikat.

Bevatsizumab: suunatud ravimi koostoimeuuringus ei tõendatud bevatsizumabi olulist mõju irinotekaani ja selle aktiivse metaboliidi SN-38 farmakokineetikale. See aga ei välista toksilisuse suurenemist, mis tuleneb nende ravimite farmakoloogilistest omadustest.

Tsetuksimab: puuduvad tõendid, et tsetuksimab mõjutaks irinotekaani ohutusprofiili ja vastupidi.

Kasvajavastased ained (sealhulgas flutsütosiin kui 5-fluorouratsiili eelravim): sarnase kõrvaltoimete profiiliga teiste kasvajavastaste ainete kasutamine võib tugevdada irinotekaani kõrvaltoimeid, näiteks müelosupressiooni.

4.6 Rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised ja mehed peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ning vastavalt 1 kuu ja 3 kuud pärast ravi lõppu.

Rasedus

Irinotekaani kasutamise kohta raseduse ajal andmed puuduvad. On tõestatud, et irinotekaan on loomadel embrüotoksiline ja teratogeenne. Seega, tuginedes loomkatsete tulemustele ja irinotekaani toimemehhanismile, ei tohi Irinotecan Kabi't raseduse ajal kasutada, välja arvatud selge vajaduse korral.

Imetamine

Lakteerivate rottide piimas leiti ¹⁴C-irinotekaani. On teadmata, kas irinotekaan eritub inimese rinnapiima. Seega, võimalike kõrvaltoime tekke tõttu rinnaga toidetavatele imikutele, tuleb rinnaga toitmine katkestada ravi ajaks irinotekaaniga (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Puuduvad andmed irinotekaani mõju kohta inimese viljakusele. Loomadel on täheldatud irinotekaani kahjulikke toimeid järglaste viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Irinotecan Kabi mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada peeringluse või nägemishäirete võimaluse eest, mis võivad tekkida 24 tunni jooksul pärast Irinotecan Kabi manustamist, ning soovitada nende sümptomite ilmnemisel autojuhtimist või masinatega töötamist vältida.

4.8 Kõrvaltoimed

KLIIINILISED UURINGUD

Kõrvaltoimete andmed on saadud ulatuslikest metastaatilise kolorektaalvähi uuringutest; esinemissagedused on esitatud allpool. Teiste näidustuste puhul esinevad kõrvaltoimed on eeldatavasti sarnased nagu kolorektaalvähi korral.

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

Neutropeenia on annust piirav toksiline toime. Neutropeenia oli pöörduv ja ei olnud kumulatiivne; päevade arvu mediaan minimaalse väärtuseni oli 8 päeva sõltumata sellest, kas kasutati monoteeraapiat või kombineeritud ravi.

Väga sageli esines mööduv raskekujuline äge kolinergiline sündroom.

Peamiste sümptomitena määratleti varane kõhulahtisus ja mitmesugused muud sümptomid, näiteks kõhuvalu, higistamine, pupilli ahenemine ja suurenenud süljevool, mis tekkisid irinotekaani infusiooni manustamise ajal või esimese 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Need sümptomid kadusid pärast atropiini manustamist (vt lõik 4.4).

MONOTERAAPIA

Järgmised kõrvaltoimed, millel arvatakse olevat võimalik või tõenäoline seos irinotekaani manustamisega, on registreeritud 765 patsiendil, kes said monoteeraapiat soovitatava annusega 350 mg/m^2 . Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud kui 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 ($< 1/10\ 000$).

Kõrvaltoimed, millest teatati irinotekaani monoteeraapias (skeem 350 mg/m^2 iga 3 nädala järel)		
MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Eelistermin
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	Juuste väljalangemine (pöörduv)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Limaskestapõletik
	Väga sage	Püreksia
	Väga sage	Asteenia
Uuringud	Sage	Veres kreatiiniini sisalduse tõus
	Sage	Transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsuse tõus
	Sage	Veres bilirubiini sisalduse tõus
	Sage	Veres alkaalse fosfataasi sisalduse tõus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus (monoteraapia)

Raske kõhulahtisus esines 20%-l patsientidest, kes järgisid kõhulahtisuse ravi soovitusi. Hinnatavatest ravitsüklitest 14% puhul oli tegemist raske kõhulahtisusega. Mediaanaeg esimese vedela isteni oli 5. irinotekaani infusioonile järgnenud päev.

Iiveldus ja oksendamine olid rasked ligikaudu 10%-l antiemeetilist ravi saanud patsientidest.

Kõhukinnisust täheldati vähem kui 10%-l patsientidest.

Neutropeeniat esines 78,7%-l patsientidest ja see oli raske (neutrofiilide hulk <500 rakku/mm³) 22,6%-l patsientidest. Hinnatavatest ravitsüklitest 18% puhul oli neutrofiilide hulk väiksem kui 1000 rakku/mm³, sh 7,6%-l oli neutrofiilide hulk <500 rakku/mm³.

Üldine taastumine toimus tavaliselt 22. päevaks.

Febriilsest neutropeeniast teatati 6,2%-l patsientidest ja 1,7%-l ravitsüklitest.

Infektsioone esines ligikaudu 10,3%-l patsientidest (2,5% ravitsüklitest) ja need olid seotud raske neutropeeniaga ligikaudu 5,3%-l patsientidest (1,1% ravitsüklitest); surmaga lõppes 2 juhtu.

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

Trombotsütopeenia (<100 000 rakku/mm³) esines 7,4%-l patsientidest ja 1,8%-l ravitsüklitest, kusjuures 0,9%-l oli trombotsüütide hulk ≤50 000 rakku/mm³ – 0,2% ravitsüklitest.

Peaaegu kõik patsiendid olid 22. päevaks taastunud.

Äge kolinergiline sündroom. Rasket mööduvat ägedat kolinergilist sündroomi täheldati 9%-l monoteraapia patsientidest.

Asteenia oli raskekujuline vähem kui 10%-l monoteraapia patsientidest. Põhjuslik seos irinotekaaniga ei ole selgelt kindlaks tehtud.

Infektsioonita ja kaasneva raske neutropeeniata püreksia esines 12%-l monoteraapia patsientidest.

Laboriuuringud. Täheldati mööduvat ja kergelt kuni mõõdukat tõusu seerumi transaminaaside, alkaalse fosfataasi või bilirubiini tasemes, mis esines vastavalt 9,2%-l, 8,1%-l ja 1,8%-l patsientidest, kellel puudusid progresseerunud maksa metastaasid.

7,3%-l patsientidest täheldati kreatiiniini taseme mööduvat ja kergelt kuni mõõdukat tõusu seerumis.

KOMBINEERITUD RAVI

Käesolevas lõigus käsitletakse irinotekaani kõrvaltoimeid.

Puuduvad tõendid, et tsetuksimab mõjutab irinotekaani ohutusprofiili ja vastupidi. Kombinatsioonis tsetuksimabiga täiendavalt teatatud kõrvaltoimed olid samad nagu eeldatakse tsetuksimabi kasutamisel (näiteks aknelaadne dermatiit 88%). Irinotekaani ja tsetuksimabi kombinatsiooni korral esinevate kõrvaltoimete kohta info saamiseks lugege mõlema ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Kõrvaltoimed, millest teatati kapetsitabiini ja irinotekaani kombinatsiooniga ravitud patsientidel lisaks neile, mis esinevad kapetsitabiini monoterapiaga korral või mida täheldati suurema esinemissagedusega võrreldes kapetsitabiini monoterapiaga, olid järgmised: *Väga sage, iga raskusastme kõrvaltoimed*: tromboos/emboolia; *Sage, iga astme kõrvaltoimed*: ülitundlikkus, müokardi isheemia/infarkt; *Sage, 3. ja 4. astme kõrvaltoimed*: febriilne neutropeenia. Täieliku info saamiseks kapetsitabiini kõrvaltoimete kohta lugege kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kapetsitabiini ja irinotekaani ning bevatsizumabi kombinatsiooniga ravitud patsientidel lisaks kapetsitabiini monoterapiale esinenud või võrreldes kapetsitabiini monoterapiaga sagedamini esinenud 3. ja 4. astme kõrvaltoimed on järgmised: *Sage, 3. ja 4. astme kõrvaltoimed*: neutropeenia, tromboos/emboolia, hüpertensioon ja müokardi isheemia/infarkt. Täieliku info saamiseks kapetsitabiini ja bevatsizumabi kõrvaltoimete kohta lugege kapetsitabiini ja bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõtteid.

3. astme hüpertensioon oli põhiliseks oluliseks riskiks, mis oli seotud bevatsizumabi lisamisega boolus-irinotekaani/5-FU/FA-le. Lisaks esines selle raviskeemi korral väike tõus 3/4. astme keemiaravi kõrvaltoimete kõhulahtisuse ja leukopeenia esinemissageduses võrreldes patsientidega, kes said ainult boolus-irinotekaani/5-FU/FA ravi. Muu info saamiseks bevatsizumabi sisaldava kombinatsiooni kõrvaltoimete kohta lugege bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Irinotekaani on uuritud kombinatsioonis 5-FU ja FA-ga metastaatilise kolorektaalvähi ravis.

Kliinilistest uuringutest saadud kõrvaltoimete ohutusandmed näitavad väga sageli täheldatud NCI 3. või 4. astme võimalikult või tõenäoliselt ravist tingitud kõrvaltoimeid: vere- ja lümfisüsteemi häired, seedetrakti häired ning naha ja nahaaluskoe kahjustused (vastavalt MedDRA organsüsteemi klassidele).

Järgmiseid kõrvaltoimeid, mille seos irinotekaani manustamisega on hinnatud võimalikuks või tõenäoliseks, on täheldatud 145 patsiendil, kes said irinotekaani kombineeritud ravi koos 5FU/FA-ga iga 2 nädala järel soovitatava annusega 180 mg/m².

Kõrvaltoimed, millest teatati kombineeritud ravis irinotekaaniga (skeem 180 mg/m² iga 2 nädala järel)		
MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Eelistermin
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	Juuste väljalangemine (pöörduv)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Limaskestapõletik
	Väga sage	Asteenia
	Sage	Püreksia
Uuringud	Väga sage	Transaminaaside (ALAT ja ASAT)

		aktiivsuse tõus
	Väga sage	Veres bilirubiini sisalduse tõus
	Väga sage	Veres alkaalse fosfataasi sisalduse tõus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus (kombineeritud ravi)

Raske kõhulahtisus esines 13,1%-l patsientidest, kes järgisid kõhulahtisuse ravi soovitusi. Hinnatavatest ravitsüklitest 3,9% puhul oli tegemist raske kõhulahtisusega.

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

Kõhukinnisust, mis oli tingitud irinotekaanist ja/või loperamiidist, täheldati 3,4%-l patsientidest.

Neutropeeniat esines 82,5%-l patsientidest ja see oli raske (neutrofiilide hulk <500 rakku/mm³) 9,8%-l patsientidest. Hinnatavatest ravitsüklitest 67,3% puhul oli neutrofiilide hulk väiksem kui 1000 rakku/mm³, sh 2,7%-l oli neutrofiilide hulk <500 rakku/mm³. Üldine taastumine toimus tavaliselt 7...8 päevaga.

Febriilsest neutropeeniast teatati 3,4%-l patsientidest ja 0,9% ravitsüklitest.

Infektsioone esines ligikaudu 2%-l patsientidest (0,5% ravitsüklitest) ja need olid seotud raske neutropeeniaga ligikaudu 2,1% patsientidest (0,5% ravitsüklitest); surmaga lõppes 1 juht.

Aneemiast teatati ligikaudu 97,2%-l patsientidest (2,1% hemoglobiin <8 g/dl).

Trombotsütopeenia ($<100\ 000$ rakku/mm³) esines 32,6%-l patsientidest ja 21,8% ravitsüklitest. Rasket trombotsütopeeniat (trombotsüütide hulk $\leq 50\ 000$ rakku/mm³) ei täheldatud.

Äge kolinergiline sündroom. Rasket mööduvat ägedat kolinergilist sündroomi täheldati 1,4%-l kombineeritud ravi patsientidest.

Asteeniat oli raskekujuline 6,2%-l kombineeritud ravi patsientidest. Põhjuslik seos irinotekaaniga ei ole selgelt kindlaks tehtud.

Infektsioonita ja ilma kaasneva raske neutropeeniata **pürektsia** esines 6,2%-l kombineeritud ravi patsientidest.

Laboriuuringud. Täheldati mööduvat tõusu (1. ja 2. aste) seerumi SGPT, SGOT, alkaalse fosfataasi või bilirubiini tasemes, mis esines vastavalt 15%, 11%, 11% ja 10% patsientidest, kellel puudusid progresseerunud maksa metastaasid. 3. astme mööduvat tõusu täheldati vastavalt 0%, 0%, 0% ja 1% patsientidest. 4. astme tõusu ei esinenud.

Väga harva teatati amülaasi ja/või lipaasi taseme tõusust.

Harvadel juhtudel teatati hüpokaleemiast ja hüponatreemiast, mis tulenesid peamiselt kõhulahtisusest ja oksendamisest.

MUUD KÕRVALTOIMED, MILLEST ON TEATATUD KLIINILISTES UURINGUTES IRINOTEKAANI IGANÄDALASE MANUSTAMISSKEEMI KORRAL

Irinotekaani kliinilistes uuringutes on teatatud järgmistest ravimiga seotud täiendavatest kõrvaltoimetest: valu, sepsis, anorektaalsed häired, seedetrakti *candida* infektsioon, hüpomagneseemia, lööve, nahanähud, kõnnakuhäire, segasus, peavalu, sünkoop, õhetus, bradükardia, kuseteede infektsioon, rinnanäärme valu, gammaglutamültransferaasi tõus, ekstravasatsioon, tuumori lüüsi sündroom, kardiovaskulaarsed häired (stenokardia, südameseiskus, müokardi infarkt, müokardi isheemia, perifeerne vaskulaarne häire, vaskulaarne häire) ja trombemboolilised tüsistused (arteriaalne

tromboos, ajuinfarkt, tserebrovaskulaarne sündmus, süvaveenitromboos, perifeerne embolism, kopsuembolism, tromboflebiit, tromboos ja äkksurm). (Vt lõik 4.4).

TURULETULEKUJÄRGNE JÄRELEVALVE

Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Eelistermin
Infektsioonid ja infestatsioonid	- Pseudomembranoosne koliit, millest üks on bakterioloogiliselt kinnitatud (<i>Clostridium difficile</i>) - Sepsis - Seeninfektsioonid* - Viirusinfektsioonid†
Vere ja lümfisüsteemi häired	- Trombotsütopeenia koos trombotsüütidevastaste antikehadega
Immuunsüsteemi häired	- Ülitundlikkus - Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	- Dehüdratsioon (kõhulahtisuse ja oksendamise tagajärjel) - Hüповoleemia
Närvisüsteemi häired	- Kõnehäire, peamiselt mööduva iseloomuga, mõnel juhul olid seotud kolinergetilise sündroomiga, mida täheldati irinotekaani infusiooni ajal või varsti pärast seda - Paresteesia - Tahtmatud lihaskontraktsioonid
Südame häired	- Hüpertensioon (infusiooni ajal või pärast seda) - Südamevereringehäire‡
Vaskulaarsed häired	- Hüpotensioon‡
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	- Irinotekaaniga ravi ajal esineb aeg-ajalt interstitsiaalne kopsuhaigus, mis annab kopsuinfiltraate; on teatatud varastest nähtudest, nagu düspnoe (vt lõik 4.4) - Düspnoe (vt lõik 4.4) - Luksumine
Seedetrakti häired	- Sooleobstruktsioon - Iileus: samuti on teatatud iileusest ilma eelneva koliidita - Megakoolon - Seedetrakti veritsus - Koliit; mõnedel juhtudel tüsistus koliit haavandumiste, veritsuste, iileuse või infektsiooniga - Tüfliit - Isheemiline koliit - Haavandiline koliit - Sümptomaatiline või asümptomaatiline pankrease ensüümide aktiivsuse tõus - Soolte perforatsioon
Maksa ja sapiteede häired	- Steatohepatiit - Maksasteatoos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	- Nahareaktsioon
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	- Krambid
Neerude ja kuseteede häired	- Neerukahjustus ja äge neerupuudulikkus üldjuhul patsientidel, kellel on tekkinud infektsioon ja/või veremahu langus raske seedetrakti toksilisuse tagajärjel‡ - Neerupuudulikkus‡
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	- Infusioonikoha reaktsioon
Uuringud	- Amülaasi sisalduse tõus

	<ul style="list-style-type: none"> - Lipaaside sisalduse tõus - Hüpokaleemia - Hüponatreemia, enamasti seoses kõhulahtisuse ja oksendamisega - Väga harva on teatatud transaminaaside (nt ASAT ja ALAT) aktiivsuse tõusust progresseerunud maksa metastaaside puudumisel.
<p>* nt <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia, bronhopulmonaarne aspergilloos, süsteemne <i>candida</i>. † nt <i>Herpes zoster</i>, gripp, B-hepatiidi reaktivatsioon, tsütomegaloviiruskoliit. ‡ Patsientidel, kellel esines dehüdratsiooni episood seoses kõhulahtisuse ja/või oksendamisega või sepsis, on teatatud harvaesinevatest neerupuudulikkuse, hüpotensiooni või kardiovaskulaarse puudulikkuse juhtudest.</p>	

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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.

Ravi

Irinotekaani antidooti ei ole teada. Kõhulahtisusest tingitud dehüdratsiooni vältimiseks ning infektsioosete komplikatsioonide raviks tuleb rakendada maksimaalset toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Topoisomeraas 1 (TOP1) inhibiitorid, ATC-kood: L01CE02

Toimemehhanism

Eksperimentaalsed andmed:

Irinotekaan on poolsünteetiline kamptotetsiini derivaat. See on kasvajakasvataja aine, mis toimib DNA topoisomeraas I spetsiifilise inhibiitorina. Ta metaboliseerub enamikes kudedes karboksüülesteraasi 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-faasi.

In vitro ei tuntud irinotekaani ja SN-38 oluliselt ära P-glükoproteiin MDR poolt, ja nende tsütotoksiline aktiivsus avaldub doksorubitsiin- ja vinblastiinresistentsete rakkude suhtes. Peale selle on irinotekaanil lai kasvajakasvataja aktiivsus *in vivo* hiirte kasvajakudedel (P03 pankrease juhade adenokartsinoom, MA16/C rinnanäärme adenokartsinoom, C38 ja C51 käärsoole adenokartsinoom) ja inimese ksenograaftide vastu (Co-4 käärsoole adenokartsinoom, Mx-1 rinnanäärme adenokartsinoom, ST-15 ja SC-16 mao adenokartsinoom). Irinotekaan on samuti aktiivne P-glükoproteiini MDR ekspressiooniga kasvajakude suhtes (vinkristiin- ja doksorubitsiinresistentset P388 leukeemiat).

Lisaks kasvajakasvataja aktiivsusele on irinotekaani peamiseks farmakoloogiliseks toimeks

atsetüülkoliinesteraasi inhibeerimine.

Kliinilised andmed:

Metastaatilise kolorektaalvähi esmaavaliku kombinatsioonravi

Kombineeritud ravi foliinhappe ja 5-fluorouratsiiliga

III faasi uuring viidi läbi 385 eelnevalt ravimata metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendil, kasutades igapäevast või kahepäevast raviskeemi (vt lõik 4.2). Kahepäevase 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 skeemi järgi. Iganädalase skeemi korral järgneb irinotekaani 80 mg/m² manustamisele foliinhappe infusioon (500 mg/m² 2-tunnise intravenoosse infusioonina) ja seejärel 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 raviskeem (n=50)		2-nädalane raviskeem (n=148)	
	Irinotekaani +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekaani +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekaani +5FU/FA	5FU/FA
Koguvastus (%)	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 progressioonini (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 : Ei ole oluline

*: protokoll järgiv populatsiooni analüüs

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

patsientidest ja 2,4%-l ainult 5FU/FA-ga ravitud patsientidest.

Peale selle oli aja mediaan 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 tekkimiseni 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 ja irinotekaan/5FU/FA kombinatsiooni jäme- või pärasoole metastaatilise kartsinoomi esmavaliku ravimina (uuring AVF2107g). Bevatsizumabi lisamine irinotekaan/5FU/FA kombinatsioonile tagas statistiliselt olulise üldise elulemuse suurenemise. Üldise elulemuse alusel mõõdetud kliiniline kasu avaldus kõikides eeldefineeritud patsiendirühmades, sealhulgas vanuse, soo, toimetulekuseisundi, primaarse kasvaja asukoha, kaasatud organite arvu ja metastaatilise haiguse kestuse alusel defineeritud rühmades. Tutvuge ka bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõttega. Alljärgnevas tabelis on toodud uuringu AVF2107g efektiivsuse tulemused.

	AVF2107g	
	1 grupp Irinotekaan/5FU/FA + Platseebo	2 grupp Irinotekaan/5FU/FA + Avastin ^a
Patsientide arv	411	402
Üldine elulemus		
Aja mediaan (kuud)	15,6	20,3
95% usaldusintervall	14,29...16,99	18,46...24,18
Riski suhe ^b		0,660
p-väärtus		0,00004
Progresseerumisvaba elulemus		
Aja mediaan (kuud)	6,2	10,6
Riski suhe		0,54
p-väärtus		< 0,0001
Üldise ravivastuse määr		
Määr (%)	34,8	44,8
95% usaldusintervall	30,2...39,6	39,9...49,8
p-väärtus		0,0036
Ravivastuse kestus		
Aja mediaan (kuud)	7,1	10,4
25...75 protsentiil (kuud)	4,7...11,8	6,7...15,0

^a 5 mg/kg iga 2 nädala järel.

^b Suhe kontrollgrupiga.

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 kombinatsioonravi, mille käigus manustati lisaks infusioonina 5-fluorouratsiil/foliinhapet (5-FU/FA) (599 patsienti), ainult kemoterapia kasutamisel saadavate tulemustega (599 patsienti). Metsikut tüüpi KRAS geeniga tuumoritega patsientide osakaal üldisest KRAS-i hinnangu läbinud patsientidest oli 64%.

Sellest uuringust saadud efektiivsusandmete kokkuvõte on toodud alljärgnevas tabelis.

	Üldine populatsioon		Metsikut tüüpi KRAS geeniga populatsioon	
Muutuja/statistika	Tsetuksimab + FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Tsetuksimab + FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)

ORR				
% (95%UI)	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% UI)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
p-väärtus	0,0479		0,0167	

UI = usaldusintervall, FOLFIRI = irinotekaan pluss infusiooni teel manustatav 5-FU/FA, ORR (*objective response rate*) = objektiivse ravivastuse määr (täieliku või osalise ravivastusega patsiendid), PFS (*progression-free survival time*) = haiguse progresseerumiseni kuluv aeg.

Kombinatsioonravi kapetsitabiiniga

III faasi randomiseeritud kontrollitud uuringu (CAIRO) andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide esmavaliku ravivastuse algannusega 1000 mg/m² 2 nädala jooksul iga 3 nädala järel kombinatsioonis irinotekaaniga. Kaheksasada kaksikümmend (820) patsienti randomiseeriti saama kas järjestikust ravi (n=410) või kombineeritud ravi (n=410). Järjestikune ravi koosnes esmavaliku kapetsitabiini ravist (1250 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul), teise valiku irinotekaaniga ravist (350 mg/m² päeval 1) ja kolmanda valiku kombinatsioonravist kapetsitabiini (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) ja oksaliplatiiniga (130 mg/m² päeval 1). Kombinatsioonravi koosnes esmavaliku ravist kapetsitabiini (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) ja irinotekaaniga (250 mg/m² päeval 1) kombinatsioonist (XELIRI) ning teise valiku ravist kapetsitabiini (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) ja oksaliplatiiniga (130 mg/m² päeval 1). Kõik ravitsükliid manustati 3-nädalaste intervallidega. Esmavaliku ravi puhul oli progresseerumisvaba elulemuse mediaan ravikavatsuslikus rühmas 5,8 kuud (95% UI, 5,1...6,2 kuud) kapetsitabiini monoterapia ja 7,8 kuud (95% UI, 7,0...8,3 kuud) XELIRI alarühmas (p=0,0002).

II faasi mitmekeskuselise randomiseeritud kontrollitud uuringu (AIO KRK 0604) vaheanalüüsi andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide esmavaliku raviks algannuses 800 mg/m² 2 nädala jooksul iga 3 nädala järel, kombinatsioonis irinotekaaniga ja bevatsizumabiga. Üks sada viisteist (115) patsienti randomiseeriti saama kapetsitabiini kombinatsioonravi koos irinotekaaniga (XELIRI) ja bevatsizumabiga: kapetsitabiin (800 mg/m² kaks korda ööpäevas kahe nädala jooksul, millele järgnes 7-päevane ravipaus), irinotekaan (200 mg/m² 30-minutilise infusioonina päeval 1 iga 3 nädala järel) ja bevatsizumab (7,5 mg/kg 30- kuni 90-minutilise infusioonina päeval 1 iga 3 nädala järel); kokku 118 patsienti randomiseeriti saama kapetsitabiini kombinatsioonravi koos oksaliplatiini ja bevatsizumabiga: kapetsitabiin (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas kahe nädala jooksul, millele järgnes 7-päevane ravipaus), oksaliplatiin (130 mg/m² 2-tunnise infusioonina päeval 1 iga 3 nädala järel) ja bevatsizumab (7,5 mg/kg 30- kuni 90-minutilise infusioonina päeval 1 iga 3 nädala järel). 6. kuul oli progresseerumisvaba elulemuse ravikavatsuslikus rühmas 80% (XELIRI pluss bevatsizumab) versus 74 % (XELOX pluss bevatsizumab). Üldine ravile allumise määr (täielik ravivastus pluss osaline ravivastus) oli 45% (XELOX pluss bevatsizumab) versus 47% (XELIRI pluss bevatsizumab).

Monoterapia teise valiku ravi korral metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide ravivastuse kohta:

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

	III faas					
	Irinotekaan <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
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
Elulemuse mediaan (kuudes)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA = Ei ole kohaldatav

* Statistiliselt oluline erinevus

455 patsiendiga läbi viidud II faasi uuringutes, milles ravimit manustati üks kord iga kolme nädala tagant raviskeemi järgi, 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/m² intravenoosse infusioonina 90 minuti jooksul neljal järjestikusel nädalal, millele järgnes kahenädalane ravipaus. Nendes uuringutes oli aja mediaan progresseerumiseni 17 nädalat ja elulemuse mediaan 10 kuud. Iganädalase raviskeemi järgi täheldati 193 patsiendil (algannus 125 mg/m²) võrreldes kolme nädalase raviskeemiga sarnast ohutusprofiili. Esimese vedela iste esinemise aja mediaan oli 11. päev.

Kombinatsioonravi tsetuksimabiga pärast irinotekaan sisaldava tsütotoksilise ravi ebaõnnestumist

Tsetuksimabi ja irinotekaan kombinatsioonravi tõhusust hinnati kahes kliinilises uuringus. Kombinatsioonravi manustati kokku 356 patsiendile, kellel esines EGFR'i ekspresseeriv metastaatiline kolorektaalvähk, kellel oli hiljuti ebaõnnestunud irinotekaan sisaldav tsütotoksiline ravi ning kellel oli Karnofsky skoor vähemalt 60, kuid kellest enamikul oli Karnofsky skoor ≥ 80 . Randomiseeritud uuring EMR 62 202-007 võrdles tsetuksimabi ja irinotekaan kombinatsioonravi (218 patsienti) tsetuksimabi monoterapiaga (111 patsienti). Ühevoorulisel avatud uuringul IMCL CP02-9923 kasutati kombinatsioonravi 138 patsiendi ravimisel. Nimetatud uuringutest saadud efektiivsusandmed on kokkuvõtlikult toodud alljärgnevas tabelis:

Uuring	N	ORR		DCR		PFS (kuud)		OS (kuud)	
		n (%)	95% UI	n (%)	95% UI	Mediaan	95% UI	Mediaan	95% UI
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

UI= usaldusintervall, DCR (*Disease Control Rate*) = haiguse kontrolli alla saamise määr (täielik ravivastus, osaline ravivastus või stabiilne seisund vähemalt 6 nädalat), ORR (*Objective Response Rate*) = objektiivse ravivastuse määr (täielik ravivastus või osaline ravivastus), OS (*Overall Survival*) = üldine elulemus, PFS (*Progression-Free Survival*) = progresseerumisvaba elulemus

Tsetuksimabi ja irinotekaan kombinatsioonravi oli efektiivsem kui tsetuksimabi monoterapia arvestades objektiivse ravivastuse määra (ORR), haiguse kontrolli alla saamise määra (DCR) ja

progresseerumisvaba elulemust (PFS). Randomiseeritud uuringus ei leitud mõju üldisele elulemusele (riski suhe 0,91; p=0,48).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Keskised irinotekaani ja SN-38 maksimaalsed plasmakontsentratsioonid, mis saavutati soovitud annuse 350 mg/m² infusiooni lõpul, olid vastavalt 7,7 mikrogrammi/ml ja 56 nanogrammi/ml, keskmised kontsentratsioonikõvera alused pindalad (AUC väärtused) olid vastavalt 34 mikrogrammi.h/ml ja 451 nanogrammi.h/ml. Suurt farmakokineetiliste omaduste individuaalset varieeruvust täheldati peamiselt SN-38 osas.

Jaotumine

I faasi uuringus 60 patsiendil annustamisskeemiga, mis seisnes 100 kuni 750 mg/m² annuse 30-minutilises intravenooses infusioonis iga kolme nädala järel, oli tasakaaluseisundi jaotusruumala (V_{ss}): 157 l/m².

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

Biotransformatsioon

Massitasakaalu ja metabolismi uuringud 14C-märgistatud ravimiga on näidanud, et rohkem kui 50% intravenoosselt manustatud irinotekaani annusest eritub muutumatul kujul, sh 33% roojaga peamiselt sapi koosseisus ja 22% uriiniga.

Kaks metaboolset rada muundavad kumbki vähemalt 12% manustatud annusest:

- Karboksülesteri poolt vahendatud hüdrolyüs aktiivseks metaboliidiks SN-38. SN-38 elimineeritakse peamiselt glükuronisatsiooni teel ning väljutatakse sapiga ja neerude kaudu (vähem kui 0,5% irinotekaani annusest). Seejärel hüdrolyüsitakse SN-38 glükuroniid tõenäoliselt sooles.
- Tsütokroom P450 3A ensüümsõltuv oksüdatsioon, mille tulemusena avaneb väline piperidiinring ning tekivad APC (aminopentaanhappe derivaat) ja NPC (primaarne amiinderivaat) (vt lõik 4.5).

Muutumatu irinotekaan on põhiline ühend plasmas, millele järgnevad APC, SN-38 glükuroniid ja SN-38. Vaid SN-38 omab märkimisväärset tsütotoksilist aktiivsust.

Eritumine

I faasi uuringus 60 patsiendil, kelle raviskeem nägi ette 30-minutilist intravenoosset infusiooni 100...750 mg/m² annusega igal kolmandal nädalal, näitas irinotekaan kas kahe- või kolmefaasilist eliminatsiooniprofiili. Keskmine plasma kliirens oli 15 l/h/m². Keskmine poolväärtusaeg plasmas kolmefaasilise mudeli esimeses faasis oli 12 minutit, teises faasis 2,5 tundi ja lõpufaasis 14,2 tundi. SN-38 eliminatsiooniprofiil oli kahefaasiline ja keskmine poolväärtusaeg lõpufaasis oli 13,8 tundi. Irinotekaani kliirens on langenud ligikaudu 40% patsientidel, kellel bilirubiinisaldus veres on 1,5...3 korda üle normi ülemise piiri. Nendel patsientidel viib annuse 200 mg/m² manustamine sarnaste plasmakontsentratsiooni väärtuste saavutamiseni nagu 350 mg/m² manustamine vähiga patsientidele, kellel on maksa normaalsed parameetrid.

Lineaarsus/mittelineaarsus

148 metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendil, keda raviti mitme erineva skeemi ja annusega II faasi uuringutes, teostati irinotekaani farmakokineetiline analüüs. Farmakokineetilised parameetrid, mis saadi kolme võrreldud mudeli abil, olid sarnased I faasi uuringute tulemustele. 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.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Irinotekaani ravi puhul esinenud peamiste toksiliste toimete intensiivsus (nt leukoneutropeenia ja kõhulahtisus) on seotud algravimi ja metaboliit SN-38 ekspositsioonidega (AUC). On täheldatud olulist korrelatsiooni hematoloogilise toksilisuse (vere valgeliblede ja neutrofiilide langus madalaimal tasemel) või kõhulahtisuse intensiivsuse ja nii irinotekaani kui ka metaboliit SN-38 AUC väärtuste

vahel monoterapia korral.

Patsiendid, kellel on vähenenud UGT1A1 aktiivsus:

Urüidindifosfaat-glükuronosüültransferaas 1A1 (UGT1A1) osaleb SN-38 (irinotekaani aktiivne metaboliit) metaboolsel inaktivatsioonil inaktiivseks SN-38 glükuroniidiks (SN-38G). UGT1A1 geen on äärmiselt polümorfne, mis põhjustab erinevusi üksikisikute metaboliseerimisvõimes. Kõige paremini kirjeldatud UGT1A1 geneetilised variandid on UGT1A1*28 ja UGT1A1*6. Need variandid ja teised kaasasündinud UGT1A1 ekspressiooni defitsiidid (nt Gilberti sündroom ja Crigler-Najjar) on seotud selle ensüümi aktiivsuse vähenemisega.

Patsientidel, kes on UGT1A1 kehvad metaboliseerijad (nt UGT1A1*28 või *6 variantide homosügootsus), on suurenenud risk raskete kõrvaltoimete, nt neutropeenia ja kõhulahtisuse tekkeks pärast ravi irinotekaaniga, mis tekivad SN-38 kumulatsiooni tagajärjel. Mitmete metaanalüüside andmetel on risk suurem patsientidel, kes saavad irinotekaani annuseid > 180 mg/m² (vt lõik 4.4).

Raske neutropeenia ja kõhulahtisuse suurenenud riskiga patsientide tuvastamiseks saab kasutada UGT1A1 genotüüpiseerimist. Homosügootse UGT1A1*28 esinemissagedus on Euroopa, Aafrika, Lähis-Ida ja Ladina-Ameerika populatsioonides 8...20%. Nendes populatsioonides puudub variant *6 pea täielikult. Ida-Aasia populatsioonides on *28/*28 esinemissagedus ligikaudu 1...4%, *6/*28 esinemissagedus 3...8% ja *6/*6 esinemissagedus 2...6%. Kesk-Aasia ja Lõuna-Aasia populatsioonides on *28/*28 esinemissagedus ligikaudu 17%, *6/*28 esinemissagedus 4% ja *6/*6 esinemissagedus 0,2%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

On näidatud, et irinotekaan ja SN-38 on mutageense toimega *in vitro* kromosoomide aberratsioonitestis CHO-rakkudel ja samuti *in vivo* mikrotoomade testis hiirtel.

Ames'i testis ei ole mutageenset toimet siiski ilmnenud.

Rottidel, keda raviti 13 nädala jooksul üks kord nädalase maksimaalse annusega 150 mg/m² (mis on alla poole inimesele soovitatavast annusest), ei täheldatud ühegi raviga seotud kasvaja teket 91 nädalat pärast ravi lõppu.

Ühekordse ja korduva irinotekaani annuse toksilisuse uuringud on läbi viidud hiirtel, rottidel ja koertel. Peamised toksilised toimed ilmsid vereloome- ja lümfisüsteemi poolt. Koertel täheldati hilist kõhulahtisust koos soole limaskestas atroofia ja koldelise nekroosiga. Koertel esines ka alopeetsiat.

Nende toimete raskusaste oli seotud annusega ja need olid pöörduva iseloomuga.

Reproduktsoon

Irinotekaan oli teratogeenne rottidel ja küülikutel annuste juures, mis olid inimeste raviannustest väiksemad. Rottidel esines eksponeeritud loomade väliste väärarengutega järglastel fertiilsuse langus. Seda ei täheldatud morfoloogiliselt tervetel järglastel. Tiinetel rottidel täheldati platsenta massi vähenemist ning järglaskonnal elujõulisuse vähenemist ning käitumishäirete kasvu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sorbitool (E420)

Piimhape

Süstevesi

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

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

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaalid: 2 aastat.

Pärast lahjendamist:

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C ja 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb Irinotecan Kabi 20 mg/ml kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja-tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda. Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Irinotecan Kabi 40 mg/2 ml ja 100 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentratsioon: merevaiguvärvi I tüüpi tubulaarsest klaasist 6 ml viaalid, mis on suletud hallide elastomeersete 20 mm sulguritega ja pealt kinni pitseeritud alumiiniumist 20 mm *flip off* pitseritega.

Irinotecan Kabi 300 mg/15 ml infusioonilahuse kontsentratsioon: merevaiguvärvi I tüüpi tubulaarsest klaasist 20 ml viaalid, mis on suletud hallide elastomeersete 20 mm sulguritega ja pealt kinni pitseeritud alumiiniumist 20 mm *flip off* pitseritega.

Irinotecan Kabi 500 mg/25 ml infusioonilahuse kontsentratsioon: merevaiguvärvi I tüüpi tubulaarsest klaasist 30 ml viaalid, mis on suletud hallide elastomeersete 20 mm sulguritega ja pealt kinni pitseeritud alumiiniumist 20 mm *flip off* pitseritega.

Irinotecan Kabi 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon on saadaval 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml, 300 mg/15 ml ja 500 mg/25 ml pakendites, üks viaal pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Käsitlemine

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Sarnaselt teistele kasvajakasvajastastele ainetele tuleb Irinotecan Kabi 20 mg/ml käsitleda ettevaatusega. Nõutav on prillide, maski ja kinnaste kasutamine. Ravimit peab lahjendama vastava väljaõppega personal aseptilistes tingimustes selleks ettenähtud kohas. Rakendada ettevaatusabinõusid vältimaks sattumist nahale ja limaskestadele.

Kui irinotekaanvesinikkloriidi lahus või infusioonilahus peaks sattuma nahale, tuleb seda viivitamatult seebi ja veega põhjalikult pesta. Kui Irinotecan Kabi lahus või infusioonilahus peaks sattuma limaskestadele, tuleb seda viivitamatult veega pesta.

Intravenoosse infusioonilahuse valmistamine

Sarnaselt teiste süstitavate ravimitega PEAB IRINOTECAN KABI 20 MG/ML LAHJENDAMA ASEPTILISTES TINGIMUSTES (vt lõik 6.3).

Lahjendamise juhised

Irinotecan Kabi 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentrati kasutatakse üksnes veenisiseseks infusiooniks pärast lahendamist selleks ettenähtud lahustitega, kas 0,9% naatriumkloriidi- või 5% glükoosilahusega. Aseptiliselt tõmmata vajalik kogus Irinotecan Kabi 20 mg/ml lahuse kontsentrati viaalist gradueeritud süstlasse ja süstida see 250 ml infusioonikotti või -pudelisse. Infusioonilahust tuleb täielikuks segunemiseks hoolikalt käte vahel pöörata.

Valmislahus on selge värvitu kuni helekollane lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

Kui viaalis või pärast lahendamist infusioonilahuses esineb sade, tuleb ravim hävitada, järgides tsütotoksiliste ainete kohta kehtivaid standardseid protseduureegleid.

Ettevaatusabinõud Irinotecan Kabi 20 mg/ml infusioonilahuse valmistamiseks.

1. Kasutada vastavat ruumi, kanda kaitsekindaid ja -kitlit. Kui vastav ruum puudub, siis kasutada maski ja kaitseprille.
2. Avatud anumad, nagu süstelahuse viaalid ja infusioonipudelid, kasutatud kanüülid, süstlad, kateetrid, voolikud ja tsütostaatiliste ainete jäägid kuuluvad ohtlike jäätmete hulka ja need tuleb hävitada vastavalt OHTLIKE JÄÄTMETE hävitamise kohalikele eeskirjadele.
3. Mahavoolamise korral järgida antud juhised:
 - kanda kaitseriietust
 - purunenud klaas korjata kokku ja asetada OHTLIKE JÄÄTMETE konteinerisse.
 - saastunud pinnad loputada üle põhjalikult rohke külma veega
 - loputatud pinnad pühkida põhjalikult ja selleks kasutatud materjalid visata OHTLIKE JÄÄTMETE konteinerisse.
4. Kui Irinotecan Kabi 20 mg/ml peaks sattuma nahale, tuleb seda piirkonda loputada rohke voolava veega ja seejärel pesta seebi ning veega. Kokkupuutel limaskestadega, tuleb kontaktis olnud piirkonda põhjalikult veega pesta. Kui te tunnete end halvasti, võtke ühendust arstiga.
5. Kui Irinotecan Kabi 20 mg/ml peaks sattuma silma, pesta silmi põhjalikult rohke veega. Pöörduda kohe silmaarsti poole.

Hävitamine

Kõik lahustamiseks ja manustamiseks kasutatud materjalid või muul viisil Irinotecan Kabi'ga kokkupuutunud materjalid tuleb hävitada vastavalt tsütotoksiliste ühendite käsitlemise kohalikele juhistele ja haigla standardprotseduurile.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

578708

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18.04.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.02.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2022