

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irinotecan Accord 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

2 ml viaal sisaldab 40 mg irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraati (40 mg/2 ml).

5 ml viaal sisaldab 100 mg irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraati (100 mg/5 ml).

15 ml viaal sisaldab 300 mg irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraati (300 mg/15 ml).

25 ml viaal sisaldab 500 mg irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraati (500 mg/25 ml).

50 ml viaal sisaldab 1000 mg irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraati (1000 mg/50 ml).

INN. *Irinotecanum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

1 ml sisaldab 45 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Läbipaistev, kergelt kollakas lahus ilma nähtavate osakesteta. pH 3,0...3,8 ja osmolaalsus vahemikus 270...330 mOsmol/kg.

## 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 RAS 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 infusioonilahust tuleb manustada perifeersesse või tsentraalsesse veeni.

## Soovitatav annus

### Monoteraapia (varem ravitud patsientidel)

Irinotecan Accordi 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).

### Kombineeritud ravi (varem ravimata patsientidel)

Irinotecan Accordi ohutus ja efektiivsus kombinatsioonis 5-fluorouratsiili (5-FU) ja foliinhappega (FA) on kindlaks tehtud järgmise skeemi puhul (vt lõik 5.1).

- Irinotecan Accord + 5FU/FA iga 2 nädala järel

Irinotecan Accordi soovitatav annus on 180 mg/m<sup>2</sup> üks kord iga 2 nädala järel, manustatuna intravenoosse infusioonina 30...90 minuti jooksul, millele järgnevad FA ja 5-FU infusioonid.

Annustamist ja manustamisviisi tsetuksimabiga koosmanustamiseks vt vastava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

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 annustamist ja manustamisviisi vt bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kapetsitabiini kombinatsiooni annustamise ja manustamisviisi kohta vt lõik 5.1 ning ka vastavaid lõike kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

## Annuse kohandamine

Irinotecan Accordi tohib manustada pärast kõikide kõrvaltoimete taandumist 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.

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

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

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

Tsetuksimabi manustamisel koos irinotekaaniga tuleb järgida tsetuksimabi ravimi omaduste kokkuvõttest antud soovitusi annuse muutmiseks.

Bevatsizumabist tingitud kõrvaltoimete puhul kasutatavate meetmete kohta vaadake bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Vastavalt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttele on seoses kapetsitabiini kombineerimisega soovitatav 65-aastastele või vanematele patsientidele vähendada kapetsitabiini algannust 800 mg/m<sup>2</sup>-ni kaks korda ööpäevas. Kombinatsioonraviskeemi annuste muutmisel tuleb järgida ka kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõttest antud soovitusi.

## Ravi kestus

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

## **Patsientide erirühmad**

### Maksakahjustusega patsiendid

Monoteraapia: Irinotecan Accordi algannuse määramisel patsientidele, kelle üldseisund on  $\leq 2$ , tuleb lähtuda bilirubiini sisaldusest veres [kuni 3 korda üle normi ülemise piiri (*upper limit of the normal range*, ULN)]. Neil patsientidel, kellel esineb hüperbilirubineemia ning protrombiiniaeg on üle 50%, on irinotekaani kliirens langenud (vt lõik 5.2) ja seetõttu hepatotoksilisuse risk suurenenud. Seega peab nendel patsientidel kord nädalas kontrollima täielikku verevalemit.

- Patsientidel, kelle bilirubiini sisaldus on suurenenud kuni 1,5 korda üle ULN'i, on Irinotecan Accordi soovitatav annus 350 mg/m<sup>2</sup>.
- Patsientidel, kelle bilirubiini sisaldus on suurenenud 1,5...3 korda üle ULN'i, on Irinotecan Accordi soovitatav annus 200 mg/m<sup>2</sup>.
- Patsientidel, kelle bilirubiini sisaldus on suurenenud üle 3 korra ULN'ist ei tohi Irinotecan Accordi manustada (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Irinotecan Accordi kasutamise kohta kombinatsioonravis maksakahjustusega patsientidel andmed puuduvad.

### Neerukahjustusega patsiendid

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

### Eakad

Eakatel ei ole spetsiifilisi farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Siiski tuleb selles populatsioonis annust hoolikalt valida, kuna neil esineb sagedamini bioloogiliste funktsioonide langust. See populatsioon vajab intensiivsemat jälgimist (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*

Irinotekaani infusioonilahuse kontsentratsioon on tsütotoksiline. Lahjendamise juhised ja erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks 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 abiaine suhtes.
- Imetamine (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Bilirubiini sisaldus > 3 korda üle normi ülemise piiri (vt lõik 4.4).
- Luuüdi raske puudulikkus.
- WHO skaala järgi üldseisund > 2.
- Kasutamine koos naistepuna ürdiga (*Hypericum perforatum*) (vt lõik 4.5).
- Nõrgestatud elusvaktsiinid (vt lõik 4.5).

Tsetuksimabi või bevatsizumabi või kapetsitabiini täiendavate vastunäidustuste kohta vt nende ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetest.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Irinotecan Accordi tohib kasutada tsütotoksilise kemoteraapia manustamisele spetsialiseeritud asutustes ja seda tohib manustada ainult arsti järelevalve all, kes on kvalifitseerunud vähivastases kemoteraapias.

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

- riskiteguriga patsiendid, eriti need, kelle üldseisundi hinne = 2 WHO järgi;
- mõnedel harvadel juhtudel, kui ei peeta tõenäoliseks, et patsiendid järgivad kõrvaltoimetega toimetulemise ravisoovitusi (vajadus viivitamatu ja pikaajalise kõhulahtisuse ravi järele koos suure vedelikukoguse manustamisega hilise kõhulahtisuse tekke korral). Selliseid patsiente soovitatakse jälgida rangelt haigla tingimustes.

Kui Irinotecan Accordi manustatakse monoteraapiana, tehakse seda tavaliselt iga 3 nädala järel. Kuid patsientidel, kes vajavad sagedasemat jälgimist või kellel on eriti suur risk raske neutropeenia tekkeks, võib kaaluda igapäevast manustamisskeemi (vt lõik 5.1).

### **Hiline kõhulahtisus**

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

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

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

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

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

Lisaks antibiootikumravile, tuleb soovitada haige hospitaliseerimist kõhulahtisuse korral alljärgnevatel juhtudel:

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

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

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

### **Hematoloogia**

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

Ravikuuri ajal Irinotecan Accordiga soovitatakse kord nädalas kontrollida täielikku verevalemit. Patsiente tuleb teavitada neutropeenia riskidest ja palaviku tähtsusest. Febriilset neutropeeniat (kehatemperatuur >38 °C ja neutrofiile  $\leq 1000$  rakku/mm<sup>3</sup>) tuleb kiiresti ravida haiglatiingimustes intravenoosete laia toimespektriga antibiootikumidega.

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

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

### **Maksakahjustus**

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

Patsientidel, kellel irinotekaani kliirensi aeglustumise tõttu (vt lõik 5.2) on bilirubiini sisaldus suurenenud 1,5...3 korda üle normi ülemise piiri (ULN) ja seetõttu hematotoksilisuse risk suurem, tuleb kord nädalas kontrollida täielikku verevalemit. Irinotecan Accordi ei tohi kasutada patsientidel, kellel on bilirubiini sisaldus suurenenud enam kui 3 korda ULN'i (vt lõik 4.3).

### **Iiveldus ja oksendamine**

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

### **Äge kolinergiline sündroom**

Ägeda kolinergilise sündroomi ilmnemisel (defineeritud kui varane kõhulahtisus koos muude nähtude ja sümptomitega, nagu higistamine, kõhukrambid, mioos ja süljevool) tuleb vastunäidustuste puudumisel manustada atropiinsulfaati (0,25 mg nahaalusi) (vt lõik 4.8).

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

Astmaga patsientide puhul tuleb ravimit manustada ettevaatusega. Kui patsiendil on anamneesis äge ja raske kolinergiline sündroom, soovitatakse pärast järgnevat Irinotecan Accordi manustamist profülaktiliselt kasutada atropiinsulfaati.

### **Hingamisteede häired**

Interstitsiaalne kopsuhaigus, mis avaldub kopsuinfiltraatidena, tekib ravi ajal irinotekaaniga aeg-ajalt. Interstitsiaalne kopsuhaigus võib olla surmaga lõppev. Interstitsiaalse kopsuhaiguse tekkega seotud võimalike riskifaktorite hulka kuulub pneumotoksiliste ravimite, kiiritusravi ja kolooniaid stimuleerivate tegurite kasutamine. Riskifaktoritega patsiente tuleb respiratoorsete nähtude osas hoolikalt jälgida nii enne ravi kui ravi ajal irinotekaaniga.

### **Ekstrasvasatsioon**

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

### **Eakad**

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

### **Krooniline põletikuline soolehaigus ja/või soolesulgus**

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

### **Neerufunktsioon**

Täheldatud on seerumi kreatiini sisalduse või vere jääklämmastiku suurenemist. On olnud ägeda neerupuudulikkuse juhtumeid. Neil juhtudel oli üldiselt tegemist infektsiooni tüsistustega või iiveldusest, oksendamisest või kõhulahtisusest tingitud dehüdratsiooniga. Harvadel juhtudel on teatatud ka tuumori lüüsi sündroomist tingitud neerufunktsiooni häiretest.

### **Kiiritusravi**

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

### **Südame kahjustused**

Pärast ravi irinotekaaniga on täheldatud südamelihase isheemilist kahjustust, eelkõige patsientidel, kellel on olemasolev südamehaigus, teised südamehaiguse teadaolevad riskitegurid või kes on enne saanud tsütotoksilist 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**

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

### **Vähenenud UGT1A1 aktiivsusega patsiendid**

Patsientidel, kes on UGT1A1 aeglased metaboliseerijad, näiteks Gilberti sündroomiga patsiendid (nt homosügootsed UGT1A1\*28 või \*6 variandi suhtes), on pärast ravi irinotekaaniga suurenenud risk raske neutropeenia ja kõhulahtisuse tekkeks. See risk suureneb koos irinotekaani annusetasemega. Kuigi algannuse täpset vähendamist ei ole kindlaks tehtud, tuleb kaaluda irinotekaani algannuse vähendamist patsientidel, kes on UGT1A1 aeglased metaboliseerijad, eriti patsientidel, kellele manustatakse annuseid > 180 mg/m<sup>2</sup> või nõrgad patsiendid. Sellisele patsiendipopulatsioonile tuleb annustamise soovitusel osas arvesse võtta kehtivaid kliinilisi ravijuhiseid. Järgnevaid annuseid võib suurendada sõltuvalt patsiendi individuaalsest ravitaluvusest. UGT1A1 genotüüpiseerimist saab kasutada patsientide tuvastamiseks, kellel on suurenenud risk raske neutropeenia ja kõhulahtisuse tekkeks, ravigeelse genotüüpiseerimise kliiniline kasulikkus on siiski ebakindel, kuna UGT1A1 polümorfism ei võta arvesse kogu irinotekaaniga ravi toksilisust (vt lõik 5.2).

### **Muud**

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

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

### **Kontratseptsioon fertiilses eas naistel/meestel**

Fertiilses eas naised peavad kasutama võimaliku genotoksilisuse tõttu väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 6 kuud pärast viimast irinotekaani annust.

Meessoost patsiendid, kellel on fertiilses eas naispartnerid, peavad kasutama võimaliku genotoksilisuse tõttu efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 3 kuud pärast viimast irinotekaani annust (vt lõik 4.6).

#### Imetamine

Võimalike kõrvaltoimete tõttu rinnaga toidetavatele imikutele, tuleb rinnaga toitmine katkestada ravi ajaks Irinotecan Accordiga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### *Abiainete hoiatused*

Ravim sisaldab sorbitooli (vt lõik 2). Sorbitool on fruktoosi allikas. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Alla 2 aasta vanustel imikutel ja väikelastel ei pruugi olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoositud. Intravenoosselt manustatavad sorbitooli/fruktoosi sisaldavad ravimid võivad olla eluohtlikud ja on sellele patsientide rühmale vastunäidustatud, v.a äärmise kliinilise vajaduse ja alternatiivide puudumise korral.

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 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Vastunäidustatud kombinatsioonid (vt lõik 4.3)

**Naistepuna ürt:** irinotekaani aktiivse metaboliidi SN-38 sisalduse vähenemine plasmas. Väikeses farmakokineetilises uuringus (n = 5), milles irinotekaani annuses 350 mg/m<sup>2</sup> manustati koos 900 mg naistepuna ürdiga (*Hypericum perforatum*), täheldati irinotekaani aktiivse metaboliidi SN-38 kontsentratsiooni vähenemist plasmas 42%. Seetõttu ei tohi naistepuna ürti koos irinotekaaniga kasutada.

**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 lõppu. 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 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 toimel.

#### 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-i (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 Irinotecan Accordil on antikolinergiline toime, võivad antikolinergilise aktiivsusega ravimid pikendada suksametooniumi neuromuskulaarset blokaadi indutseerivat toimet ja võivad 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 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Kontratseptsioon

Fertiilses eas naised peavad kasutama võimaliku genotoksilisuse tõttu väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 6 kuud pärast viimast irinotekaani annust (vt lõik 4.4).

Meessoost patsiendid, kellel on fertiilses eas naispartnerid, peavad kasutama võimaliku genotoksilisuse tõttu efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 3 kuud pärast viimast irinotekaani annust (vt lõik 4.4).

### Rasedus

Irinotekaani kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt andmeid. Irinotekaan oli loomadel embrüotoksiline ja teratogeenne (vt lõik 5.3). Seega, põhinedes loomuringute tulemustele ja irinotekaani toimemehhanismile, ei tohi irinotekaani kasutada raseduse ajal, v.a juhul, kui see on hädavajalik.

Fertiilses eas naised ei tohi alustada ravi irinotekaaniga enne, kui rasedus on välistatud. Rasestumist tuleb vältida, kui kumbki partner saab ravi irinotekaaniga.

#### Imetamine

Olemasolevad andmed on piiratud, kuid viitavad sellele, et irinotekaan ja selle metaboliit erituvad rinnapiima. Võimalike kõrvaltoimete tekkeriski tõttu rinnaga toidetavatele imikutele tuleb seetõttu imetamine katkestada ravi ajaks irinotekaaniga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Fertiilsus

Puuduvad andmed irinotekaaniga toime kohta inimeste fertiilsusele. Loomadel on täheldatud irinotekaaniga kahjulikke toimeid järglaste viljakusele (vt lõik 5.3). **Enne Irinotecan Accordiga ravi alustamist tuleb kaaluda patsientide nõustamist sugurakkude säilitamise osas.**

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Irinotecan Accord mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada võimaliku peeringluse ja nägemishäirete tekkimise eest 24 tunni jooksul pärast Irinotecan Accordi manustamist ning tuleb soovitada sümptomite ilmnemisel 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 nagu kolorektaalvähi korral.

Irinotekaaniga kõige sagedamad ( $\geq 1/10$ ), annust piiravad kõrvaltoimed on hiline kõhulahtisus (tekib rohkem kui 24 tundi pärast manustamist) ja verehüübed, sh neutropeenid, aneemia ja trombotsütopeenid.

Neutropeenid on annust piirav toksiline toime. Neutropeenid olid pöörduvad ja mittekumulatsioonilised; madalaimad olid mediaanselt 8. päeval sõltumata sellest, kas kasutati monoterapiat või kombinatsioonravi.

Väga sageli täheldati rasket mööduvat ägedat kolinergilist sündroomi. Põhisümptomitena määratleti varasemad kõhulahtisused ja mitmesuguseid muid sümptomeid, nagu kõhuvalu, higistamine, müoos ja suurenenud süljevool, mis tekkisid irinotekaaniga infusiooni manustamise ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Pärast atropiini manustamist need sümptomid kaovad (vt lõik 4.4).

#### **MONOTERAAPIA**

Järgmistest kõrvaltoimetest, millel arvatakse olevat võimalik või tõenäoline seos irinotekaaniga manustamisega, on teatatud 765 patsiendil soovitatud annuses 350 mg/m<sup>2</sup> monoterapias. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kasutatud on järgmisi sagedustermineid: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Kõrvaltoimed irinotekaani monoterapias (350 mg/m<sup>2</sup> iga 3 nädala järel)</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, aneemia
	Sage	Trombotsütopeenia, febrilne neutropeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Kolinergiline sündroom
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, oksendamise, iiveldus, kõhuvalu
	Sage	Kõhukinnisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Alopeetsia (pöörduv)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Limaskestapõletik, palavik, asteenia
Uuringud	Sage	Vere kreatiniinisalduse tõus, transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse tõus, alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres

#### **Valitud kõrvaltoimete kirjeldus (monoterapia)**

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

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

**Kõhukinnisust** on täheldatud vähem kui 10% patsientidest.

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

**Febrilset neutropeeniat** esines 6,2%-l patsientidest ja 1,7%-l ravitsüklitest. Infektsioone esines ligikaudu 10,3% patsientidest (2,5% ravitsüklitest) ning nendega kaasnes raske neutropeenia ligikaudu 5,3%-l patsientidest (1,1% tsüklitest) ning kahel juhul lõppes see surmaga.

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

**Trombotsütopeeniat** (< 100 000 rakku/mm<sup>3</sup>) esines 7,4%-l patsientidest ja 1,8% tsüklitest, sh 0,9%-l oli trombotsüütide arv ≤ 50 000 rakku/mm<sup>3</sup> ja 0,2% tsüklitest. Peaaegu kõikidel patsientidel see kadus 22. päevaks.

#### **Äge kolinergiline sündroom**

Rasket mööduvat ägedat kolinergilist sündroomi on täheldatud 9% monoterapiat saanud patsientidel.

**Asteeniat** oli raskekujuline vähem kui 10% patsientidest monoterapia korral. Põhjuslikku seost selle kõrvaltoime ja irinotekaani vahel ei ole selgelt leitud. Pürekasiat ilma kaasneva infektsiooni ja raskekujulise neutropeeniata esines 12% monoterapiat saanutest.

#### **Laboriuuringud**

Monoterapia 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 kreatiniini sisalduse 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. Täiendavalt teatatud kõrvaltoimed kasutamisel koos tsetuksimabiga olid samad nagu eeldatakse tsetuksimabi kasutamisel

(näiteks aknelaadne dermatiit 88%). Irinotekaani ja tsetuksimabi kombinatsiooni korral esinevate kõrvaltoimete kohta info saamiseks lugege mõlema ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kõrvaltoimed, millest teatati kapetsitabiini kombinatsioonis irinotekaaniga saanud patsientidel lisaks neile, mida täheldati kapetsitabiini monoterapiaga korral või mida täheldati suurema esinemissagedusega võrreldes kapetsitabiini monoterapiaga, sisaldavad: *Väga sage, kõigi raskusastmetega kõrvaltoimed: tromboos/embolism; Sage, kõigi raskusastmetega kõrvaltoimed: ülitundlikkus, müokardi 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 irinotekaani ja bevatsizumabiga saanud patsientidel lisaks neile, mida täheldati kapetsitabiini monoterapiaga korral või mida täheldati suurema esinemissagedusega võrreldes kapetsitabiini monoterapiaga, sisaldavad: *Sage, 3. ja 4. astme kõrvaltoimed: neutropeenia, tromboos/embolism, 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 irinotekaani/5-FU /FA boolusele. Lisaks esines selle raviskeemi korral väike tõus 3/4. astme keemiaravi kõrvaltoimete kõhulahtisuse ja leukopeenia esinemissageduses võrreldes patsientidega, kes said boolusena ainult irinotekaani/5-FU/FA. Bevatsizumabiga koosmanustamisel esinevate kõrvaltoimete kohta saab teavet bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

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).

Järgmistest kõrvaltoimetest, mis on hinnatud võimalikult või tõenäoliselt seotud irinotekaani manustamisega, on teatatud 145 patsiendilt, kes said irinotekaani kombineeritud ravi 5-FU/FA-ga iga 2 nädala järel soovitatavas annuses 180 mg/m<sup>2</sup>.

<b>Kombineeritud ravivõimalikult või tõenäoliselt seotud kõrvaltoimed (180 mg/m<sup>2</sup> iga 2 nädala järel)</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, neutropeenia, aneemia
	Sage	Febrilne neutropeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Kolinergiline sündroom
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus
	Sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus
Uuringud	Väga sage	Transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsuse suurenemine, bilirubiini sisalduse tõus veres, alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Alopeetsia (pöörduv)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Limaskestapõletik, asteenia
	Sage	Palavik

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus (kombineeritud ravi)

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

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

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

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

**Febrilset neutropeeniat** täheldati 3,4% patsientidest ja 0,9% ravitsüklitest.

Infektsioonid 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%-l patsientidest (2,1%-l 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%-l kombineeritud ravi saanud patsientidel.

**Asteenia** oli raskekujuline 6,2% patsientidest kombinatsioonravi korral. Põhjuslikku seost selle kõrvaltoime ja irinotekaani vahel ei ole selgelt leitud.

**Pürektsiat ilma kaasneva infektsiooni** ja raske neutropeeniata esines 6,2% kombinatsioonravi saanutest.

### Laboriuuringud

Täheldati mööduvat tõusu (1. ja 2. aste) seerumi SGOT või SGPT, alkaalse fosfataasi või bilirubiini tasemes vastavalt 15%, 11%, 11% ja 10% 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 tõusu juhte.

Harva on teatatud hüpokaleemiat ja hüponatreemiat, peamiselt seoses kõhulahtisuse ja oksendamisega.

## MUUD KÕRVALTOIMED, MILLEST ON TEATATUD IRINOTEKAANI IGANÄDALASE MANUSTAMISSKEEMIGA KLIINILISTES UURINGUTES

Irinotekaani kliinilistes uuringutes on teatatud järgmistest ravimiga seotud kõrvaltoimetest: valu, sepsis, anorektaalne häire, seedetrakti *Candida* infektsioon, hüpomagneseemia, lööve, nahanähud, kõnnakuhäired, segasus, peavalu, minestus, nahaõhetus, bradükardia, kuseteede infektsioon, valu rinnanäärmetes, gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse tõus, ekstravasatsioon ja tuumori lüüsi sündroom, kardiovaskulaarsed häired (stenokardia, südameseiskus, müokardiinfarkt, müokardi isheemia, perifeersete veresoonte häire, vaskulaarne häire) ning trombemboolilised sündmused (arteriaalne tromboos, ajuinfarkt, ajuinsult, süvaveenitromboos, perifeerne emboolia, kopsuemboolia, tromboflebiit, tromboos ja äkksurm) (vt lõik 4.4).

## TURULETULEKIJÄRGNE JÄRELEVALVE

Turuletulekujärgse järelevalve puhul ei ole esinemissagedused teada (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Eelistermin
Infektsioonid ja infestatsioonid	Pseudomembranoosne koliit, millest üks on bakterioloogiliselt dokumenteeritud ( <i>Clostridium difficile</i> ) Sepsis Seeninfektsioonid* Viirusinfektsioonid†
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia koos trombotsüütidevastaste antikehadega
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Dehüdratsioon (tingitud kõhulahtisusest ja oksendamisest) Hüpovoleemia

Närvisüsteemi häired	Kõnehäired, üldjuhul mööduvad, mõnel juhul seostati seda kolinergilise sündroomiga, mida täheldati irinotekaani infusiooni ajal või varsti pärast seda  Paresteesia Tahtmatud lihaste kokkutõmbed
Südame häired	Hüpertensioon (infusiooni ajal või pärast seda) Vereringe puudulikkus <sup>‡</sup>
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon <sup>‡</sup>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Interstitsiaalne kopsuhaigus, mis avaldub kopsuinfiltratsioonina, esineb irinotekaani ravi ajal aeg-ajalt; teatatud on varajastest toimetest, nagu düspnoe (vt lõik 4.4)  Düspnoe (vt lõik 4.4) Luksumine
Seedetrakti häired	Sooleobstruktsioon Iileus: teatatud on ka iileuse juhtudest ilma eelneva koliidita Megakoolon Seedetrakti verejooks Koliit; mõnel juhul tüsistus koliit haavandi, verejooksu, iileuse või infektsiooniga Tüfliit Isheemiline koliit Haavandiline koliit Sümptomaatiline või asümptomaatiline pankrease ensüümide aktivatsioon Seedetrakti perforatsioon
Maksa ja sapiteede häired	Steatohepatiit Maksa steatoos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahareaktsioonid
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Krambid
Neerude ja kuseteede häired	Neerukahjustus ja äge neerupuudulikkus, üldiselt patsientidel, kes nakatuvad ja/või kellel on hüповoleemia raske seedetrakti toksilisuse tõttu <sup>‡</sup>  Neerupuudulikkus <sup>‡</sup>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Infusioonikoha reaktsioonid
Uuringud	Amülaasisisalduse suurenemine Lipaasisisalduse suurenemine Hüpokaleemia Hüponatreemia, enamasti seotud kõhulahtisuse ja oksendamisega Väga harva on teatatud transaminaaside (st ASAT ja ALAT) aktiivsuse suurenemisest progresseeruvate maksametastaaside puudumisel

\* Nt *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia, bronhopulmonaalne aspergilloos, süsteemne kandidiaas.

† Nt vöötohatis (*herpes zoster*), gripp, B-hepatiidi taasaktiveerumine, tsütomegaloviirusest põhjustatud koliit.

‡ Harvadel juhtudel on täheldatud neerupuudulikkust, hüpotensiooni või vereringe puudulikkust patsientidel, kellel esines kõhulahtisusest ja/või oksendamisest tingitud dehüdratsioon või sepsis.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

On kirjeldatud surmaga lõppeda võivad 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 infektsioossete komplikatsioonide raviks tuleb rakendada maksimaalset toetavat ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained; topoisomeraas I inhibiitorid; ATC-kood: L01CE02

### **Toimemehhanism**

#### **Eksperimentaalsed andmed**

Irinotekaan on poolsünteetiline kamptotetsiini derivaat. See on kasvajavastane 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-faasis.

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

Lisaks on irinotekaanil lai kasvajavastane aktiivsus *in vivo* hiirte kasvajamudelitel (P03 pankrease juhade adenokartsinoom, MA16/C rinnanäärme adenokartsinoom, C38 ja C51 jämesoole adenokartsinoom) ja inimese ksenograftide vastu (Co-4 jämesoole adenokartsinoom, Mx-1 rinnanäärme adenokartsinoom, ST-15 ja SC-16 mao adenokartsinoom). Irinotekaan on samuti aktiivne P-glükoproteiini (MDR) ekspressiooniga kasvajate suhtes (vinkristiin- ja doksorubitsiinresistentset P388 leukeemiat).

Lisaks kasvajavastasele aktiivsusele on irinotekaani 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 eelnevalt ravimata metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendil, kasutades iganädalast või kahenädalast raviskeemi (vt lõik 4.2). Kahenädalase skeemi korral järgneb esimesel päeval irinotekaani infusioonile annuses 180 mg/m<sup>2</sup> (manustatuna üks kord kahe nädala jooksul) foliinhappe infusioon (200 mg/m<sup>2</sup> 2-tunnise intravenoosse infusioonina) ja 5-fluorouratsiil (400 mg/m<sup>2</sup> intravenoosse boolusena ning edasi 600 mg/m<sup>2</sup> 22-tunnise infusioonina). Teisel päeval manustatakse foliinhapet ja 5-fluorouratsiili samades annustes ja skeemi järgi. Iganädalase skeemi korral järgneb irinotekaani 80 mg/m<sup>2</sup> manustamisele foliinhappe infusioon (500 mg/m<sup>2</sup> 2-tunnise intravenoosse infusioonina) ja siis 5-fluorouratsiil (2300 mg/m<sup>2</sup> 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)	
	Irinotekaan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekaan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekaan +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	

5-FU: 5-fluorouratsiil.

FA: foliinhape.

NS: ebaoluline (*Non Significant*).

\*: protokollilise järgiv populatsiooni analüüs.

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

Peale selle oli mediaanaeg püsiva seisundi halvenemiseni irinotekaani ja 5-FU/FA grupis märkimisväärselt pikem kui ainult 5-FU/FA grupis (p = 0,046).

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

### Kombinatsioonravi bevatsizumabiga

III-faasi randomiseeritud, topeltpimedas aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus hinnati bevatsizumabi kasutamist koos irinotekaani/5FU/FA esmavaliku ravimina jämesoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomiga patsientide ravi (uuring AVF2107g). Bevatsizumabi lisamine irinotekaan/5FU/FA

ravile andis tulemuseks üldise elulemuse statistiliselt olulise tõusu. Kliinilist kasu, mõõdetuna üldise elulemusena, nähti kõikides eelmääratletud patsientide alagruppides, ka vanuse, soo, sooritusvõime, primaarse kasvaja lokalisatsiooni, kaasatud organite arvu ja metastaatilise haiguse kestvusega määratud gruppides. Vaadake ka bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõtet. Uuringu AVF2107g efektiivsuse tulemused on summeeritud alljärgnevas tabelis.

	<b>AVF2107g</b>	
	<b>I grupp Irinotekaan/5FU/FA platseebo</b>	<b>II grupp Irinotekaan/5FU/FA bevatsizumab<sup>a</sup></b>
Patsientide arv	411	402
<b>Üldine elulemus</b>		
Aja mediaan (kuudes)	15,6	20,3
95% usaldusintervall	14,29...16,99	18,46...24,18
Riskisuhe <sup>b</sup>		0,660
p-väärtus		0,00004
<b>Progressioonivaba elulemus</b>		
Aja mediaan (kuudes)	6,2	10,6
Riskisuhe		0,54
p-väärtus		< 0,0001
<b>Üldine ravivastuse määr</b>		
Määr (%)	34,8	44,8
95% usaldusintervall	30,2...39,6	39,9...49,8
p-väärtus		0,0036
<b>Ravivastuse kestus</b>		
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.

#### Kombinatsioonravi tsetuksimabiga

EMR 62 202-103: Selles randomiseeritud uuringus metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud metastaatilise haiguse ravi, võrreldi tsetuksimabi ja irinotekaani kombinatsiooni koos 5-fluorouratsiil/foliinhappe (5-FU/FA) infusiooniga (599 patsienti) ainult kemoterapiat saanud patsientidega (599 patsienti). Metsikut tüüpi KRAS geeniga tuumoritega patsientide osakaal patsientide populatsioonist, keda hinnati KRAS staatuse suhtes, moodustas 64%.

Efektiivsusandmed sellest uuringust on kokkuvõtlikult toodud allolevas tabelis.

	Üldine populatsioon		Metsikut tüüpi KRAS geeniga populatsioon	
Muutuja/statistika	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>				
Riskisuhe (95% CI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-väärtus	0,0479		0,0167	

CI (*confidence interval*) = usaldusintervall, FOLFIRI = irinotekaan + 5-FU/FA infusioon, ORR (*objective response rate*) = objektiivne ravile allumise määr (patsiendid, kes allusid ravile täielikult või osaliselt), PFS (*progression-free survival time*) = progressioonivaba elulemuse aeg.

### Kombinatsioonravi kapetsitabiiniga

Andmed randomiseeritud, kontrollitud III faasi uuringust (CAIRO) toetavad kapetsitabiini kasutamist algannuses 1000 mg/m<sup>2</sup> 2 nädala jooksul iga 3 nädala järel kombinatsioonis irinotekaaniga metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide esmavaliku raviks. 820 patsienti randomiseeriti saama järjestikust ravi (n = 410) või kombinatsioonravi (n = 410). Järjestikune ravi koosnes esmavaliku kapetsitabiini ravist (1250 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul), teise valiku irinotekaani ravist (350 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval) ja kolmanda valiku kombinatsioonravist kapetsitabiini (1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) ja oksaliplatiiniga (130 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval). Kombinatsioonravi koosnes esmavaliku ravist kapetsitabiin (1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) koos irinotekaaniga (250 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval) (XELIRI) ja teise valiku ravist kapetsitabiini (1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) ja oksaliplatiiniga (130 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval). Kõiki ravitsükleid manustati 3-nädalaste intervallidega. Esmavaliku ravi puhul oli progressioonivaba elulemuse mediaanväärtus ravi saanute populatsioonis 5,8 kuud (95% CI 5,1...6,2 kuud) kapetsitabiini monoteeraapia ja 7,8 kuud (95% CI 7,0...8,3 kuud) XELIRI puhul (p = 0,0002).

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

### Monoteeraapia teise valiku ravi korral metastaatilise kolorektaalvähi ravis

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. Irinotekaani efektiivsust hinnati 765 patsiendil, kellel oli uuringusse lülitumisel dokumenteeritud progressioon 5-FU raviga.

	<b>III faasi uuringud</b>					
	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 3-nädalase intervalliga raviskeemi alusel, oli 6 kuu progressioonivaba elulemus 30% ja mediaanne elulemus 9 kuud. Mediaanne aeg progresseerumiseni oli 18 nädalat.

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

### **Kombinatsioonravi tsetuksimabiga pärast irinotekaani sisaldava tsütotoksilise ravi ebaõnnestumist**

Tsetuksimabi ja irinotekaani kombinatsioonravi tõhusust hinnati kahes kliinilises uuringus. Kombinatsioonravi manustati kokku 356 patsiendile, kellel esines EGFR'i ekspresseeriv metastaatiline kolorektaalvähk, kes olid hiljuti saanud ebaõnnestunud ravi irinotekaani sisaldava tsütotoksilise skeemi alusel ning kellel oli Karnofsky skoor minimaalselt 60%, sellest enamikul ≥ 80%.

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

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

Nimetatud uuringutest saadud tõhususe andmed on kokkuvõtlikult toodud alljärgnevas tabelis.

Uuring	N	ORR		DCR		PFS (kuudes)		OS (kuudes)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Mediaan	95% CI	Mediaan	95% CI
<b>Tsetuksimab + irinotekaan</b>									
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
<b>Tsetuksimab</b>									

EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1
-------------------	-----	--------------	-----------	--------------	------------	-----	----------	-----	----------

CI = usaldusintervall, DCR (*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 irinotekaani kombinatsioonravi oli tõhusam 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 (riskisuhe 0,91,  $p = 0,48$ ).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Irinotekaani ja SN-38 keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas, mis saavutati soovitud 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.

### Jaotumine

I faasi uuringus 60 patsiendil annuseskeemiga 100 kuni 750 mg/m<sup>2</sup> manustamisel 30-minutilise veenisese infusioonina iga kolme nädala järel oli tasakaaluseisundi jaotusruumala (V<sub>ss</sub>): 157 l/m<sup>2</sup>. *In vitro* oli irinotekaani ja SN-38 seonduvus plasmavalkudega vastavalt ligikaudu 65% ja 95%.

### Biotransformatsioon

Massitasakaalu ja metabolismi uuringud 14C-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.

- Hüdrolüüs karboksüülesterase toimet aktiivseks metaboliidiks SN-38. Viimane elimineeritakse peamiselt glükuronisatsiooni teel ning lisaks sapi ja neerude kaudu (vähem kui 0,5% irinotekaani annusest), SN-38 glükuroniid hüdrolüüsitakse seejärel tõenäoliselt sooles.
- Tsütokroom P4503A ensüümidest sõltuv oksüdatsioon, mille tõttu avaneb väline piperidiintsükel ning tekib APC (aminopentaanhappe derivaat) ja NPC (primaarne amiinderivaat) (vt lõik 4.5).

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

### Eritumine

I faasi uuringus 60 patsiendil, kelle raviskeem nägi ette 30-minutilist intravenoosset infusiooni 100...750 mg/m<sup>2</sup> annusega igal kolmandal nädalal, näitas irinotekaani kas kahe- või kolme faasilist eliminatsiooniprofiili. Keskmine plasma kliirens oli 15 l/h/m<sup>2</sup>. Keskmine poolväärtusaeg plasmas kolme faasilise 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% 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 plasmas, mis on võrreldav maksafunktsiooni normaalsete näitajatega vähahaigetele annuse 350 mg/m<sup>2</sup> manustamise puhul.

### 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

Irinotecan Accordi puhul esinenud peamiste toksiliste toimete intensiivsus (nt leukoneutropeenia ja kõhulahtisus) on seotud algravimi ja metaboliit SN-38 ekspositsioonidega (AUC). Täheledata 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.

#### Vähenenud UGT1A1 aktiivsusega patsiendid

Uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaas 1A1 (UGT1A1) osaleb irinotekaani aktiivse metaboliidi SN-38 metaboolses inaktivatsioonis inaktiivseks SN-38 glükuroniidiks (SN-38G). UGT1A1 geen on kõrge polümorfisusega, millest tulenevad isikute varieeruvad metaboolsed võimed. Kõige paremini iseloomustatud UGT1A1 geneetilised variandid on UGT1A1\*28 ja UGT1A1\*6. Kõnealuseid variante ja muid kaasasündinud UGT1A1 defitsiite (nt Crigler-Najjari sündroom ja Gilberti sündroom) seostatakse selle ensüümi vähenenud aktiivsusega.

Patsientidel, kes on UGT1A1 aeglasel metaboliseerijad (nt homosügootsed UGT1A1\*28 või \*6 variantide suhtes), on pärast ravi irinotekaaniga suurenenud risk raskete kõrvaltoimete, nagu neutropeenia ja kõhulahtisus, tekkeks SN-38 akumuleerumise tagajärjel. Mitme metaanalüüsi andmete kohaselt on risk suurem patsientidel, kes saavad irinotekaani annuseid  $> 180 \text{ mg/m}^2$  (vt lõik 4.4).

Patsientide tuvastamiseks, kellel on suurenenud risk raske neutropeenia ja kõhulahtisuse tekkeks, võib kasutada UGT1A1 genotüüpiseerimist. Homosügootne UGT1A1\*28 esineb 8...20% sagedusega Euroopa, Aafrika, Lähis-Ida ja Ladina-Ameerika populatsioonis. \*6 variant nendes populatsioonides peaaegu puudub. Ida-Aasia elanikkonnas on \*28/\*28 esinemissagedus ligikaudu 1...4%, \*6/\*28 esinemissagedus 3...8% ja \*6/\*6 esinemissagedus 2...6%. Kesk- ja Lõuna-Aasia elanikkonnas 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* mikronukleuse testis hiirtel.

Siiski ei ole Ames'i testis mutageenset potentsiaali ilmnenud.

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

Ühekordse ja korduvtoksilisuse uuringud irinotekaaniga on teostatud hiirtel, rottidel ja koertel. Põhilised toksilised toimed ilmnesis vereloome- ja lümfisüsteemi poolt. Koertel täheldati hilist kõhulahtisust koos soolelimaskestas 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, sagenesid kõrvalekalded käitumises.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

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

Avamata viaalid: 3 aastat.

Irinotekaani lahuse füüsikaline ja keemiline stabiilsus on tõendatud 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahuse või 5% glükoosi infusioonilahusega kuni 28 päeva säilitades LDPE või PVC mahutites temperatuuril 5°C või 25°C valguse eest kaitstult. Valguse käes on füüsikalise-keemiline stabiilsus tõestatud kuni 3 päeva.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast lahjendamist 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**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.  
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 5 ml I tüüpi merevaikklaasist viaalis, mis on suletud halli klorobutüülkummist korki ja alumiiniumist äratõmmatava oranži kattega.

5 ml

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

15 ml

Infusioonilahuse kontsentratsioon on 20 ml I tüüpi merevaikklaasist viaalis, mis on suletud halli klorobutüülkummist korki ja alumiiniumist äratõmmatava oranži kattega.

25 ml

Infusioonilahuse kontsentratsioon on 30 ml I tüüpi merevaikklaasist viaalis, mis on suletud halli klorobutüülkummist korki ja alumiiniumist äratõmmatava oranži kattega.

50 ml

Infusioonilahuse kontsentraat on 50 ml USP I tüüpi merevaikkollases viaalis, mis on suletud halli *westari* 1. tüüpi silikoonist kummikorgi ja alumiiniumist äratõmmatava oranži kattega.

Pakendi suurused:

2 ml  
5 ml  
15 ml  
25 ml  
50 ml

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Sarnaselt teiste kasvajavastaste ainetega peab irinotekaani infusioonilahuse kontsentraati ette valmistama ja käsitlema ettevaatusega. Tuleb kasutada kaitseruumi ning kanda kaitsekindaid ja –maski. Kui spetsiaalne kaitseruum puudub, tuleb kasutada suud katvat maski ja kaitseprille.

Juhul kui irinotekaani infusioonilahus puutub kokku nahaga, peske seda kohe ja põhjalikult vee ja seebiga. Kokkupuutel limaskestadega pesta seda kohe veega.

### **Ettevalmistus veenisisesel infusioonina manustamiseks**

Nagu teistegi süstitavate ravimpreparaatide korral, tuleb ka irinotekaani lahus valmistada aseptilistes tingimustes (vt lõik 6.3).

Kui viaalis või valmis infusioonilahuses esineb sade, tuleb ravim hävitada, järgides tsütotoksiliste ainete käsitlemisreegleid.

Tõmmake aseptikanõudeid järgides vajalik kogus Irinotecan Accordi kontsentraati viaalist kalibreeritud süstlasse ja süstige see 250 ml infusioonikotti või –pudelisse, mis sisaldab 0,9% naatriumkloriidi lahust või 5% glükoosi lahust. Infusioonilahust tuleb seejärel ühtlaseks segunemiseks hoolikalt käte vahel pöörata.

### **Hävitamine**

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kõik esemed, mida kasutatakse lahjendamiseks ja manustamiseks, tuleb hävitada vastavalt tsütotoksiliste ainete kohta haiglas kehtivatele standardprotseduuridele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

916416

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.2016  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.07.2021

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Oktoober 2023