

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Irinotecan Actavis, 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.

5 ml viaal sisaldab 100 mg irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraati.

15 ml viaal sisaldab 300 mg irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraati.

25 ml viaal sisaldab 500 mg irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraati.

INN. *Irinotecanum*

Abiained:

Sorbitool E420

Natrium

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvitu või kergelt kollakas lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Irinotekaan on näidustatud kaugelearenenud kolorektaalse vähi raviks:

- kombinatsioonis 5-fluorouratsiili ja foliinhappega kaugelearenenud vähi korral ilma eelneva kemoteraapiata,
- monoteraapiana patsientidel, kellel ravi 5-fluorouratsiili sisaldava raviskeemiga ei ole tulemusi andnud.

Irinotekaan kombinatsioonis tsetuksimabiga on näidustatud epidermaalse kasvufaktori retseptorit (EGFR) ekspresseeriva metastaatilise kolorektaalse vähi raviks, kui irinotekaan sisaldav tsütotoksiline ravi ei ole andnud tulemusi.

Irinotekaan kombinatsioonis 5-fluorouratsiili, foliinhappe ja bevatsizumabiga on näidustatud käärsoole või pärasoole metastaatilise kartsinoomi esimese rea raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ainult täiskasvanutele. Irinotecan Actavis' e infusioonilahust tuleb pärast lahjendamist manustada perifeersesse või tsentraalsesse veeni.

Soovitatav annus

Monoteraapia (varem ravitud patsientidel)

Irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi soovitatav annus on 350 mg/m², manustatuna intravenoosse infusioonina 30...90 minuti jooksul iga kolme nädala järel (vt allpool Manustamisviisi ja 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 + 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.

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

Tavaliselt kasutatakse samasugust irinotekaani annust nagu manustati viimaste tsükli ajal enne irinotekaani-sisaldavat raviskeemi. Irinotekaani ei tohi manustada varem kui 1 tunni möödudes tsetuksimab-infusiooni lõpust.

Annustamist ja manustamisviisi bevatsizumabiga koosmanustamiseks vt vastava ravimi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annuse kohandamine

Irinotekaani võib kasutada pärast taastumist kõigist kõrvalnähtudest nii, et nende raskusaste NCI-CTC (Rahvusliku Vähiinstituudi Sagedasemate Kõrvaltoimete Kriteeriumid) järgi oleks 0 või 1 ja raviga seotud diarröa oleks täielikult taandunud.

Järgmise tsükli ajal peaks Irinotecan Actavis' e ning ka 5FU annust vähendama infusioonile eelnenud perioodil esinenud raskeimale kõrvaltoimele vastavalt. Ravimi manustamisega peab ootama 1...2 nädalat, kuni kõik raviga seotud kõrvaltoimed on täielikult taandunud.

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

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

Soovitusi tsetuksimabi annuse kohaldamiseks koosmanustamisel irinotekaaniga tuleb järgida vastava ravimi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Soovitusi bevatsizumabi annuse kohaldamiseks koosmanustamisel irinotekaaniga/5FU/FH-ga tuleb järgida vastava ravimi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Ravi kestus

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

Patsientide erigrupid

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

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

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

Irinotekaani kasutamise kohta kombinatsioonravis maksakahjustusega patsientidel andmed puuduvad.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

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

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole ravimi farmakokineetikat uuritud. Siiski tuleb selles patsientide grupis annust hoolikalt valida, kuna neil esineb sagedamini elutähtsate bioloogiliste funktsioonide langust. Neid patsiente tuleb ka intensiivsemalt jälgida (vt lõik 4.4).

Lapsed

Irinotekaani ei tohi lastel kasutada.

Manustamisviis

Irinotecan Actavis on tsütotoksiline, Teavet lahjendamise kohta ning spetsiaalseid ettevaatusabinõusid hävitamisel ja käsitlemisel vt lõik 6.6.

Irinotecan Actavis't ei tohi manustada intravenoosse boolussüstena või infusioonina, mis kestab vähem kui 30 minutit või kauem kui 90 minutit.

Ravikuuri kestus

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

4.3 Vastunäidustused

- Krooniline põletikuline soolehaigus ja/või soolesulgus (vt lõik 4.4).
- Raske ülitundlikkus irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Rasedus ja imetamine (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Bilirubiinisaldus >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).
- Tsetuksimabi või bevatsizumabi täiendavate vastunäidustuste kohta vt nende ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetest.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Irinotecan Actavis't tohib kasutada tsütotoksilise kemoteraapia manustamisele spetsialiseeritud asutustes ja seda tohib manustada vähivastase kemoteraapia kasutamise osas kvalifitseeritud arsti järelevalve all.

Kõrvaltoimete iseloomu ja esinemissagedust arvestades võib Irinotecan Actavis't 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 kõrvaltoimete 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 Actavis't manustatakse monoteraapiana, tehakse seda tavaliselt iga 3 nädala järel. Kuid patsientidel, kes vajavad sagedasemat jälgimist või kellel on eriti suur risk raske neutropeenia tekkeks, tuleks kasutada iganädalast manustamisskeemi (vt lõik 5.1).

Hiline kõhulahtisus.

Patsiente tuleb informeerida hilise kõhulahtisuse tekke võimalusest mistahes hetkel enam kui 24 tundi pärast irinotekaani manustamist ja igal ajal kuni järgmise manustamiskorrani. Monoteraapia korral tekkis esimene vedel iste keskmiselt 5. päeval pärast irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi infusiooni. Patsiendid peavad sellest kiiresti informeerima oma raviarsti 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 staatus on ≥ 2 ja naissoost patsientidel. Kui kõhulahtisust korralikult ei ravita, võib see osutuda eluohtlikuks, eriti juhul, kui patsiendil esineb samaaegselt neutropeenia.

Niipea, kui tekib esimene vedel iste, peab patsient hakkama jooma suurtes kogustes elektrolüüte sisaldavat vedelikku ning viivitamatult tuleb alustada kõhulahtisuse raviga. Kõhulahtisuse ravi tuleb alustada samas osakonnas, kus irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraati manustati. Haiglast väljakirjutamisel peab patsiendile määrama ka ravimid kõhulahtisuse raviks, et ta saaks raviga alustada kohe selle ilmnemisel. Lisaks peab patsient kõhulahtisuse ilmnemisel koheselt informeerima oma raviarsti või irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraati manustanud osakonda.

Praegusel ajal soovitatakse kõhulahtisuse raviks loperamiidi suurtes annustes (algannus 4 mg, edasi 2 mg iga 2 tunni järel). 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 raskekujuline neutropeenia (neutrofiilide arv < 500 rakku/mm³), tuleb lisaks kõhulahtisuse ravile alustada profülaktiliselt laia toimespektriga antibiootikumi manustamist.

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

- kõhulahtisusega kaasneb palavik,
- raskekujuline 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 käigus on tekkinud hiline kõhulahtisus.

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

Hematoloogia

Ravikuuri ajal irinotekaaniga soovitatakse kord nädalas kontrollida täielikku verevalemit. Patsiente tuleb teavitada neutropeeniat riskidest ja palaviku tähtsusest. Febrilset neutropeeniat (kehatemperatuur >38°C ja neutrofiile ≤ 1000 rakku/mm³) tuleb kiiresti ravida haiglatingimustes intravenoosete laia toimespektriga antibiootikumidega.

Patsientidel, kellel on esinenud tõsiseid 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.

Bilirubiinisalduse suurenemisel 1,5...3 korda üle normi ülemise piiri, ULN, on irinotekaani kliirens langenud (vt lõik 5.2) ja hematotoksilisuse risk suurem. Nendel patsientidel tuleb kord nädalas kontrollida täielikku verevalemit. Irinotekaani ei tohi kasutada patsientidel, kellel on bilirubiinisaldus suurenenud enam kui 3 korda ULN'i (vt lõik 4.3).

Iiveldus ja oksendamise

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

Äge kolinergiline sündroom

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

Hingamisteede häired

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

Eakad patsiendid

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

Soolesulgusega patsiendid

Ravi Irinotecan Actavis'ega ei tohi rakendada enne soolesulguse lahenemist (vt lõik 4.3).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

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

Muud

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

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

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

Samaaegsel kasutamisel koos CYP3A4 tugevate inhibiitorite (nt ketokonasool) või indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin, naistepunaürt) võib irinotekaani metabolism muutuda ja seetõttu tuleb selliseid kooslusi vältida (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Mitmed uuringud on näidanud, et manustamine koos CYP3A-d aktiveerivate antikonvulsivsete ravimitega (nt karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin) viib irinotekaani, SN-38 ja SN-38 glükuronidi toime vähenemiseni ja vähendab nende farmakodünaamilist toimet. Nende antikonvulsivsete ravimite toime kajastus SN-38 ja SN-38G AUC 50% või suuremas languses. Lisaks tsütokroom P4503A ensüümi indutseerimisele, võib suurenenud glükuronidatsioonil ja suurenenud eritumisel sapiga olla oma osa irinotekaani ja selle metaboliitide vähenenud ekspositsioonis.

Uuringud on näidanud, et manustamine koos ketokonasooliga langetab APC AUC-d 87% ja tõstab SN-38 AUC-d 109% võrreldes irinotekaani manustamisega üksi.

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes kasutavad irinotekaani koos CYP450 3A inhibiitoreid (nt ketokonasool) või indutseerijaid (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin). Irinotekaani manustamine koos selle metaboolse raja inhibiitorite /indutseerijatega, võib mõjutada irinotekaani metabolismi ja nende samaaegset kasutamist tuleks vältida (vt lõik 4.4).

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

Irinotekaani manustamine koos 5-fluoruratsiili/foliinhappegaga ei mõjuta irinotekaani farmakokineetikat.

Ei ole tõendeid, et irinotekaan mõjutaks tsetuksimabi ohutusprofiili või vastupidi.

Ühes uuringus olid irinotekaani kontsentratsioonid sarnased nii patsientidel, kes said ainult irinotekaan/5FU/FA kui nendel, kes said neid kombinatsioonis bevatsizumabiga. Irinotekaani aktiivse metaboliidi SN-38 kontsentratsioonid analüüsiti patsientide alarühmades (ligikaudu 30 patsienti ühes rühmas). SN-38 kontsentratsioonid olid irinotekaan/5FU/FA kombinatsioonis bevatsizumabiga rühmas keskmiselt 33% kõrgemad võrreldes ainult irinotekaan/5FU/FA rühmaga. Patsientidevahelise suure varieeruvuse ja proovide vähesuse tõttu ei ole selge, kas täheldatud SN-38 kontsentratsiooni tõus oli seotud bevatsizumabiga. Diarröa ja leukopeenia kõrvaltoimete esinemissagedus oli veidi tõusnud. Irinotekaan/5FU/FA kombinatsioonis bevatsizumabiga saanud patsientide hulgas täheldati sagedasemast irinotekaani annuste vähendamisest.

Patsientidel, kellel bevatsizumabi ja irinotekaani kombinatsiooni kasutamisel tekib raske kõhulahtisus, leukopeenia või neutropeenia, tuleb irinotekaani annust muuta, vastavalt lõigus 4.2 toodud soovitudele.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Irinotekaani kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed on näidanud, et irinotekaan on küülikutel ja rottidel embrüotoksilise, fetotoksilise ja teratogeense toimega. Seetõttu ei tohi Irinotecan Actavis't raseduse ajal kasutada (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistele, kes saavad Irinotecan Actavis't, tuleb soovitada rasestumisest hoiduda ja rasestumise korral sellest viivitamatult raviarsti informeerida (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Nii fertiilses eas naised kui ka meessoost patsiendid peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid ravi ajal ja vähemalt veel 3 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Selles lõigus toodud kõrvaltoimed käivad irinotekaani kohta. Ei ole tõendeid, et irinotekaan mõjutaks tsetuksimabi ohutusprofiili või vastupidi. Kombinatsioonis tsetuksimabiga on täiendavalt teatatud veel tsetuksimabiga seostatavatest kõrvaltoimetest (nt aknetaoline lööve 88%). Seetõttu vt ka tsetuksimabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

Andmed kõrvaltoimete kohta, mis on võimalikult või tõenäoliselt seotud irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi manustamisega monoteraapiana soovitatud annuses 350 mg/m², on saadud 765 patsiendilt ja 145 patsiendilt irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi kombineerimisel 5FU/FA-ga manustatuna kahepäevase intervalliga skeemi järgi soovitatavas annuses 180 mg/m².

Esinemissagedused:

Väga sage ($\geq 1/10$);

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);

harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$);

väga harv ($< 1/10000$).

Seedetrakti häired

Hiline kõhulahtisus

Kõhulahtisus (mis tekib rohkem kui 24 tundi pärast manustamist) on Irinotecan Actavis'e annust piiravaks toksiliseks toimeks.

Monoteraapia korral

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

Kombineeritud ravi korral

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

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

Iiveldus ja oksendamine

Monoteraapia korral

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

Kombineeritud ravi korral

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

Dehüdratsioon

Sage: dehüdratsiooni episoodid, mis on seotud diarröa ja/või oksendamisega.

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

Muud seedetrakti toimed

Sage: irinotekaan ja/või loperamiidi toimel on esinenud kõhukinnisust, mis jaguneb vastavalt:

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

Aeg-ajalt: on esinenud soolesulgust, iileust või seedetrakti verejooksu.

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

Irinotekaan-raviga on seostatud ka nii sümptomaatilise kui asümptomaatilise pankreatiidi esinemist.

Muudest kergetest kõrvaltoimetest on esinenud isutust, kõhuvalu ja mukosiiti.

Vere- ja lümfisüsteemi häired

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

Monoteraapia

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

Aneemiat registreeriti ligikaudu 58,7% patsientidest (8%-l oli hemoglobiin <80 g/l ja 0,9%-l oli see <65 g/l).

Sage: palavikku koos raske neutropeeniaga täheldati 6,2% patsientidest ja 1,7% ravitsüklitest.

Infektsioonid esinesid ligikaudu 10,3% patsientidest (2,5% tsüklitest) ja need olid seotud raske neutropeeniaga ligikaudu 5,3% patsientidest (1,1% tsüklitest) ja lõppesid surmaga kahel juhul.

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

Kombineeritud ravi

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

Aneemiat täheldati 97,2% patsientidest (2,1% oli hemoglobiin <80 g/l).

Trombotsütopeeniat ($<100\ 000$ rakku/mm³) täheldati 32,6% patsientidest ja 21,8% ravitsüklitest. Ühtegi raske trombotsütopeenia juhtu ($<50\ 000$ rakku/mm³) ei esinenud. Registreeritud on ka üks perifeerse trombotsütopeenia juht trombotsüütide vastaste antikehade tekkega.

Sage: Palavikku koos raske neutropeeniaga 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.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt: sepsise tagajärjel on tekkinud neerupuudulikkus, hüpotensioon või kardiovaskulaarne puudulikkus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Äge kolinergiline sündroom

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

Asteeniat oli raskekujuline vähem kui 10% patsientidest monoterapiat ja 6,2% kombinatsioonravi korral. Põhjuslikku seost selle kõrvaltoime ja irinotekaaniga vahel pole selgelt leitud.

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

Aeg-ajalt: on esinenud kergekujulisi süstekoha reaktsioone.

Südame häired

Harv: hüpertensioon infusiooni ajal või selle järgselt

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

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

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: pöörduv alopeetsia.

Aeg-ajalt: kerged nahareaktsioonid.

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: kerged allergilised reaktsioonid.

Harv: anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid.

Lihaskontraktsiooni ja sidekoe kahjustused

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

Uuringud

Väga sage: kombinatsioonravi korral esines mööduvat (1. ja 2. astme) seerumi ALAT, ASAT, alkaalse fosfataasi või bilirubiini tõusu vastavalt 15%, 11%, 11% ja 10% progresseeruvate maksa metastaasideta patsientidest. Mööduvaid 3. astme muutusi täheldati vastavalt 0%, 0%, 0% ja 1% juhtudest. 4. astme muutusi ei täheldatud.

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

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

Väga harv: on täheldatud amülaasi ja/või lipaasi aktiivsuse tõusu juhte.

Närvisüsteemi häired

Väga harv: pöörduvad kõnehäired seoses irinotekaani infusioonidega.

4.9 Üleannustamine

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. Irinotekaani antidooti pole teada. Kõhulahtisusest tingitud dehüdratsiooni vältimiseks ning infektsioonide komplikatsioonide raviks tuleb rakendada maksimaalset toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: teised kasvjavastased ained,
ATC-kood: L01XX19

Eksperimentaalsed andmed

Irinotekaan on poolsünteetiline kamptotetsiini derivaat. See on kasvjavastane aine, mis toimib DNA topoisomeraas I spetsiifilise inhibiitorina. Ta metaboliseerub enamikes kudedes karboksülesteraasi 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 tuntud irinotekaani ja SN-38 oluliselt ära P-glükoproteiin (MDR) poolt, ja nende tsütotoksiline aktiivsus avaldub toksorubitsiin- ja vinblastiinresistentsete rakkude suhtes.

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

Lisaks kasvjavastasele aktiivsusele on irinotekaani peamiseks farmakoloogiliseks toimeks atsetüülkoliinesteraasi inhibeerimine.

Kliinilised andmed

Monoteraapia korral: Kliinilised andmed pärinevad II/III faasi uuringutest, kuhu kaasati kokku enam kui 980 metastaatilise kolorektaalse vähiga patsienti, kes ei allunud varasemale 5FU-ravile. Kasutati 3 nädala järel annustamise skeemi. Irinotekaani efektiivsust hinnati 765 patsiendil, kellel oli uuringusse lülitumisel dokumenteeritud progressioon 5FU raviga.

	III faasi uuringud					
	Irinotekaan <i>versus</i> toetusravi			Irinotekaan <i>versus</i> 5FU		
	Irinotekaan-vesinikkloriid-trihüdraat	Toetusravi	p väärtus	Irinotekaan-vesinikkloriid-trihüdraat	5FU	p väärtus
	n = 183	n = 90		n = 127	n = 129	
6 kuu progressioonivaba elulemus (%)	NA	NA		33,5*)	26,7	p=0,03
12 kuu elulemus (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*)	32,4	p=0,0351
Keskmine elulemus (kuudes)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*)	8,5	p=0,0351

NA – ei ole rakendatav

*) statistiliselt oluline erinevus

455 patsiendiga läbi viidud II faasi uuringutes kolmenädalast skeemi kasutades oli 6 kuu progressioonivaba elulemus 30% ja keskmine elulemus 9 kuud. Keskmine aeg progresseerumiseni oli 18 nädalat.

Lisaks on läbi viidud mitte-võrdlevad II faasi kliinilised uuringud 304 patsiendil, keda raviti iganädalase skeemiga, manustades 125 mg/m² intravenoosse infusioonina 90 minuti jooksul neljal järjestikusel nädalal, millele järgnes kahenädalane puhkus. Nendes uuringutes oli keskmine aeg progresseerumiseni 17 nädalat ja keskmine elulemus 10 kuud. Iganädalase skeemi kasutamisel 193 patsiendil (algannus 125 mg/m²) täheldati võrreldes kolmenädalase skeemiga sarnast ohutusprofiili. Vedel iste esines esmakordselt keskmiselt 11. päeval.

Kombineeritud ravi korral: III faasi uuring viidi läbi 385 eelnevalt ravimata metastaatilise kolorektaalse vähiga patsiendil, kasutades iganädalast või kahenädalast skeemi (vt lõik 4.2). Kahenädalase skeemi korral järgneb esimesel päeval irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi infusioonile annuses 180 mg/m² (manustatuna üle nädala) 2-tunnine foliinhappe infusioon annuses 200 mg/m² ja intravenoosne 5-fluorouratsiil-boolus annuses 400 mg/m² ning edasi 600 mg/m² 22-tunnise infusioonina. Teisel päeval manustatakse foliinhapet ja 5-fluorouratsiili samades annustes ja skeemi järgi. Iganädalase skeemi korral järgneb irinotekaanvesinikkloriidtrihüdraadi 80 mg/m² infusioonile 2-tunnine foliinhappe infusioon (500 mg/m²) ja 5-fluorouratsiili 24-tunnine infusioon (2300 mg/m²) 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- vesinikkloriid- trihüdraat +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekaan- vesinikkloriid- trihüdraat +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekaan- vesinikkloriid- trihüdraat +5FU/FA	5FU/FA
Koguvastus (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
<i>p</i> väärtus	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Keskmine aeg progressioonini (kuudes)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
<i>p</i> väärtus	p<0,001		NS		p=0,001	
Keskmine ravivastuse kestus (kuudes)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
<i>p</i> väärtus	NS		p=0,043		NS	
Keskmine ravivastuse ja stabilisatsiooni kestus (kuudes)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
<i>p</i> väärtus	p<0,001		NS		p=0,003	
Keskmine aeg ravi ebaõnnestumiseni (kuudes)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
<i>p</i> väärtus	p=0,0014		NS		p<0,001	
Keskmine elulemus (kuudes)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
<i>p</i> väärtus	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluorouratsiil

FA: foliinhape

NS – ei ole statistiliselt oluline

*: protokoll järgiv populatsiooni analüüs

Nädalase raviskeemi korral esines rasket kõhulahtisust 44,4% patsientidest, kes said raviks irinotekaani koos 5FU/FA-ga ning 25,6% ainult 5FU/FA-ga ravitustest. 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 keskmine aeg püsiva seisundi halvenemiseni irinotekaani ja 5FU/FA grupis märkimisväärselt pikem kui ainult 5FU/FA grupis (p=0,046).

Elukvaliteeti hinnati selles III faasi uuringus EORTC QLQ-C30 küsimustiku abil. Aeg püsiva halvenemise tekkeni oli irinotekaani gruppides 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.

Kombinatsioon tsetuksimabiga

Tsetuksimabi kasutamist kombinatsioonis irinotekaaniga uuriti kahes kliinilises uuringus.

Kombinatsioonravi said kokku 356 EGFRi ekspresseeriva metastaatilise kolorektaalse vähiga patsienti,

kellel oli hiljuti osutunud ebaefektiivseks irinotekaani sisaldav tsütotoksiline ravi ja kelle Karnofsky indeks oli vähemalt 60, aga enamusel nendest, kes said kombineeritud ravi, oli Karnofsky indeks ≥ 80 .

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

IMCL CP02-9923: Selles ühe grupiga avatud uuringus uuriti kombinatsioonravi 138 patsiendil.

Nendest uuringutest saadud efektiivsusandmete kokkuvõte on toodud alljärgnevas tabelis:

Uuring	N	ORR		DCR		PFS (kuudes)		OS (kuudes)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Median	95% CI	Median	95% CI
Tsetuksimab + irinotekaan									
EMR 62 202-007	218	50 (22.9)	17.5, 29.1	121 (55.5)	48.6, 62.2	4.1	2.8, 4.3	8.6	7.6, 9.6
IMCL CP02-9923	138	21 (15.2)	9.7, 22.3	84 (60.9)	52.2, 69.1	2.9	2.6, 4.1	8.4	7.2, 10.3
Tsetuksimab									
EMR 62 202-007	111	12 (10.8)	5.7, 18.1	36 (32.4)	23.9, 42.0	1.5	1.4, 2.0	6.9	5.6, 9.1

CI (*confidence interval*) = usaldusintervall, DCR (*disease control rate*) = haiguse kontrolli määr (patsiendid täieliku ravivastusega, osalise ravivastusega või stabiilse haigusega vähemalt 6 nädala jooksul), ORR (*objective response rate*) = objektiivse ravivastuse määr (täieliku või osalise ravivastusega patsiendid), OS (*overall survival time*) = üldine elulemus, PFS (*progression-free survival*) = haiguse progresseerumiseni kuluv aeg

Tsetuksimabi ja irinotekaani kombinatsioon oli efektiivsem kui tsetuksimabi monoteeraapia objektiivse ravivastuse määra (ORR), haiguse kontrolli määra (DCR) ja haiguse progresseerumiseni kuluva aja (PFS) osas. Randomiseeritud uuring ei näidanud toimeid üldisele elulemusele (riskisuhe 0,91; $p = 0,48$).

Kombinatsioon bevatsizumabiga

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

	AVF2107g	
	I grupp irinotekaan /5FU/FA Platseebo	2 grupp irinotekaan /5FU/FA Avastin ^a
Patsientide arv	411	402
Üldine elulemus		
Keskmine aeg (kuudes)	15,6	20,3
95% CI	14,29...16,99	18,46...24,18
Riski suhe ^b		0,660
p-väärtus		0,00004
Progressioonivaba elulemus		
Keskmine aeg (kuudes)	6,2	10,6
Riski suhe		0,54
p-väärtus		≥0.0001
Üldine ravivastuse tase		
Tase (%)	34,8	44,8
95% CI	30,2...39,6	39,9...49,8
p-väärtus		0,0036
Ravivastuse kestvus		
Keskmine aeg (kuudes)	7,1	10,4
25–75 persentiil (kuudes)	4,7...11,8	6,7...15,0

^a5 mg/kg iga 2 nädala järel

^bkontrollgrupi suhtes

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised andmed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

I faasi uuringus 60 patsiendil annuste 100...750 mg/m² manustamisel 30-minutilise intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel, näitas irinotekaan bifaasilist või trifaasilist eliminatsiooniprofiili. Keskmine plasmakliirens oli 15 L/h/m² ja jaotusruumala püsikontsentratsioonil (*V*_{ss}) 157 L/m². Keskmine poolväärtusaeg plasmakolmefaasilise 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. Keskised irinotekaani ja SN-38 maksimaalsed plasmakontsentratsioonid, mis saavutati soovitatud annuse 350 mg/m² infusiooni lõpul, olid vastavalt 7,7 mikrogrammi/ml ja 56 ng/ml, vastavate *AUC* väärtustega 34 mikrogrammi.h/ml ja 451 ng.h/ml. Suuremat individuaalset farmakokineetiliste omaduste muutust täheldati peamiselt SN-38 osas.

148 metastaatilise kolorektaalse vähiga 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 toime suureneb proportsionaalselt CPT-11 annusega; nende farmakokineetika ei sõltu eelnenud tsüklite arvust ega manustamisskeemist.

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

Metabolismiuuringud 14C-ga märgistatud ravimiga näitavad, et enam kui 50% intravenoosselt manustatud irinotekaani annusest väljub muutumatul kujul, 33% eritub sapi koostises roojaga ning 22% uriiniga.

Kumbki metaboolne tee muundab vähemalt 12% manustatud ravimist:

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

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

Irinotekaani kliirens on langenud ligikaudu 40% patsientidest, 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 normaalse maksatalitlusega vähihaigetele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sorbitool E420
Piimhape
Naatriumhüdroksiid (kuni pH 3,5)
Soolhape (kuni pH 3,5)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Irinotecan Actavis't ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6 (vt ka lõik 4.2).

6.3 Kõlblikusaeg

Viaal enne avamist
3 aastat.

Pärast avamist
Viaali sisu tuleb kasutada koheselt pärast viaali esmast avamist.

Pärast lahjendamist
Pärast lahjendamist soovitatud infusioonilahuse lahustitega (vt lõik 6.6) on lahus keemiliselt ja füüsiliselt stabiilne 24 tundi temperatuuril 30°C ja 48 tundi temperatuuril 2...8°C. Mikrobioloogilisest seisukohast on oluline, et avatud toodet kasutatakse kohe, v.a juhul kus lahustamine ja lahjendamine on toimunud ettenähtud aseptilistes tingimustes. Kui lahust koheselt ei kasutata, vastutab säilitusaja ja -tingimuste eest enne kasutamist kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Mitte hoida sügavkülmas.
Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pruun klaasviaal (tüüp I) bromobutüülkummist korgi ja metall kaitsekorgiga (alumiinium), millel polüpropüleenist ketas.
Viaalid pakitakse kas ilma või koos plastikust kaitsekilega.

Pakendi suurused

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Käsitlemine

Sarnaselt teiste kasvajavastaste ravimitega, peab Irinotecan Actavis'e käsitlemisel jälgima ettevaatusabinõusid. Lahjendamine tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes, väljaõppinud personali poolt, selleks ettenähtud ruumis. Naha ja limaskestadega kokkupuute vältimiseks tuleb kasutusele võtta sobivad meetmed.

Lahjendusjuhised

Irinotecan Actavis infusioonilahuse kontsentraat on ette nähtud ainult intravenoosseks manustamiseks pärast lahjendamist selleks ettenähtud lahustitega, kas 0,9 % naatriumkloriidi infusioonilahus või 5% glükoosi infusioonilahus. Tõmmake kalibreeritud süstlaga aseptiliselt vajalik kogus Irinotecan Actavis'e kontsentraati viaalist välja ja süstige see 250 ml infusioonikotti või pudelisse. Infusioonilahust tuleb ühtlaseks segunemiseks hoolikalt käte vahel pöörata.

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

Kaitsemeetmed Irinotecan Actavis'e infusioonilahuse valmistamisel.

1. Kasutada kaitseruumi, kanda kaitsekindaid ja –maski. Kui spetsiaalne kaitseruum puudub, tuleb kasutada suud katvat maski ja kaitseprille.
2. Avatud mahuteid, nt süstelahuse viaalid ja infusioonipudelid ning kasutatud kanüüle, süstlaid, kateetreid, voolikuid ja tsütotoksiliste ainete jääke tuleb käsitleda kui ohtlikke jäätmeid ja need tuleb hävitada vastavalt kohalikele ohtlike jäätmete käitlemise nõuetele.
3. Lekke korral järgige järgmisi juhiseid:
 - Tuleb kanda kaitseriietust
 - Purunenud klaasikillud tuleb kokku korjata ja asetada ohtlike jäätmete konteinerisse.
 - Saastunud pinnad tuleb hoolikalt puhastada rohke külma veega.
 - Pestud pinnad kuivatatakse seejärel hoolikalt ja kasutatud materjalid hävitatakse nagu ohtlikud jäätmed.
4. Juhul kui Irinotecan Actavis puutub kokku nahaga, tuleb seda piirkonda loputada ohtra jooksva veega ja seejärel pesta vee ja seebiga. Kokkupuutel limaskestadega, pesta kontaktis olnud pinda põhjalikult veega. Kui te tunnete end halvasti, võtke arstiga ühendust.
5. Ravimi juhuslikul sattumisel silma tuleb koheselt loputada rohke veega. Võtke silmaarstiga koheselt ühendust.

Hävitamine

Kõik esemed, mida kasutatakse lahustamiseks ja manustamiseks või mis on irinotekaaniga muul moel kokku puutunud, tuleb hävitada vastavalt tsütotoksiliste ainete kohta haiglas kehtivatele standardprotseduuridele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group hf.,
Reykjavíkurvegi 76-78,
IS-220 Hafnarfjörður,
Island

8. MÜÜGILOA NUMBER

560007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.10.2007/22.12.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2010.