

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat za disperziju za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sa 10 ml koncentrata sadrži 43 mg bezvodne slobodne baze irinotekana (u obliku irinotekansaharozasulfata u pegiliranoj liposomskoj formulaciji).

Jedan ml koncentrata sadrži 4,3 mg bezvodne slobodne baze irinotekana (u obliku irinotekansaharozasulfata u pegiliranoj liposomskoj formulaciji).

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml koncentrata sadržava 0,144 mmol (3,31 mg) natrija.  
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za disperziju za infuziju.

Bijela do blago žuta neprozirna izotonična liposomalna disperzija.

Koncentrat ima pH od 7,2 i osmolalnost od 295 mosm/kg.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje metastatskog adenokarcinoma gušterače, u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) i leukovorinom (LV), u odraslih bolesnika čija je bolest progredirala nakon terapije temeljene na gemcitabinu.

### 4.2 Doziranje i način primjene

ONIVYDE pegylated liposomal smiju propisivati i primjenjivati bolesnicima samo zdravstveni radnici s iskustvom u primjeni terapija protiv raka.

ONIVYDE pegylated liposomal nije ekvivalentan neliposomalnim formulacijama irinotekana te se ne smiju međusobno zamjenjivati.

### Doziranje

ONIVYDE pegylated liposomal, leukovorin i 5-fluorouracil treba primjenjivati sekvencijalno. Preporučena doza i režim liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal je 70 mg/m<sup>2</sup> intravenski tijekom 90 minuta, nakon čega slijedi LV 400 mg/m<sup>2</sup> intravenski tijekom 30 minuta, a potom 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> intravenski tijekom 46 sati, primijenjeno svaka 2 tjedna. ONIVYDE pegylated liposomal se ne smije primjenjivati kao monoterapija.

Za bolesnike za koje je poznato da su homozigoti za alel UGT1A1\*28 potrebno je razmotriti smanjenu početnu dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal od 50 mg/m<sup>2</sup> (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Ako se lijek podnosi, u kasnijim ciklusima potrebno je razmotriti povećanje doze lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 70 mg/m<sup>2</sup>.

### Premedikacija

Preporučuje se da bolesnici prime premedikaciju standardnim dozama deksametazona (ili ekvivalentnog kortikosteroida) zajedno sa 5-HT<sub>3</sub> antagonistom (ili drugim antiemetikom) najmanje 30 minuta prije primanja infuzije lijeka ONIVYDE pegylated liposomal.

### Prilagodba doziranja

Sve modifikacije doze treba temeljiti na najgoroj prethodnoj toksičnosti. Dozu LV nije potrebno prilagođavati. Za toksičnosti stupnja 1 i 2 ne preporučuje se prilagodba doze. Prilagodba doza, kako je sažeto u Tablici 1 i Tablici 2, preporučuje se za liječenje toksičnosti stupnja 3 ili 4 povezane s lijekom ONIVYDE pegylated liposomal.

Za bolesnike koji započinju liječenje dozom od 50 mg/m<sup>2</sup> lijeka ONIVYDE pegylated liposomal i ne povećavaju dozu na 70 mg/m<sup>2</sup>, preporučeno prvo smanjenje doze je na 43 mg/m<sup>2</sup>, a drugo smanjenje doze je na 35 mg/m<sup>2</sup>. Bolesnici kojima je potrebno daljnje smanjenje doze trebaju prekinuti liječenje.

Bolesnicima za koje je poznato da su homozigoti za UGT1A1\*28 i nemaju toksičnosti povezane s lijekom tijekom prvog ciklusa liječenja (smanjena doza od 50 mg/m<sup>2</sup>) doza lijeka ONIVYDE pegylated liposomal može se povećati do ukupne doze od 70 mg/m<sup>2</sup> u narednim ciklusima temeljeno na podnošljivosti pojedinog bolesnika.

**Tablica 1: Preporučene modifikacije doze za ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV za toksičnosti stupnja 3-4 u bolesnika koji nisu homozigoti za UGT1A1\*28**

<b><i>Stupanj toksičnosti (vrijednost) prema NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></i></b>	<b>Prilagodba ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (za bolesnike koji nisu homozigoti za UGT1A1*28)</b>	
<b>Hematološke toksičnosti</b>		
<b><u>Neutropenija</u></b>	Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok apsolutni broj neutrofila nije $\geq 1500$ stanica/mm <sup>3</sup>	
<b><i>Stupanj 3 ili stupanj 4 (&lt; 1000 stanica/mm<sup>3</sup>) ili neutropenijska vrućica</i></b>	<b><i>Prvi nastup</i></b>	Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m <sup>2</sup> Smanjiti dozu 5-FU za 25% (1800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b><i>Drugi nastup</i></b>	Smanjiti dozu ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m <sup>2</sup> Smanjiti dozu 5-FU za dodatnih 25% (1350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b><i>Treći nastup</i></b>	Prekinuti liječenje
<b><u>Trombocitopenija</u></b> <b><u>Leukopenija</u></b>	Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok broj trombocita nije $\geq 100\ 000$ trombocita/mm <sup>3</sup> Modifikacije doze za leukopeniju i trombocitopeniju temelje se na ocjenjivanju stupnja toksičnosti prema NCI CTCAE kriterijima i iste su kao gore navedene preporuke za neutropeniju.	
<b>Nehematološke toksičnosti<sup>2</sup></b>		
<b><u>Proljev</u></b>	Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok se proljev ne povuče na $\leq$ stupanj 1 (2-3 stolice/dan više od učestalosti prije liječenja).	
<b><i>Stupanj 2</i></b>	Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok se proljev ne povuče na $\leq$ stupanj 1 (2-3 stolice/dan više od učestalosti prije liječenja).	

<b>Stupanj toksičnosti (vrijednost) prema NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>Prilagodba ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (za bolesnike koji nisu homozigoti za UGT1A1*28)</b>	
<b>Stupanj 3 ili 4</b>	<b>Prvi nastup</b>	Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m <sup>2</sup> Smanjiti dozu 5-FU za 25% (1800 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Drugi nastup</b>	Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m <sup>2</sup> Smanjiti dozu 5-FU za dodatnih 25% (1350 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Treći nastup</b>	Prekinuti liječenje
<b><u>Mučnina/povraćanje</u></b>	Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok se mučnina/povraćanje ne povuče na ≤ stupanj 1 ili na prvobitno stanje	
<b>Stupanj 3 ili 4 (unatoč antiemetskoj terapiji)</b>	<b>Prvi nastup</b>	Optimizirati antiemetsku terapiju Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m <sup>2</sup>
	<b>Drugi nastup</b>	Optimizirati antiemetsku terapiju Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m <sup>2</sup>
	<b>Treći nastup</b>	Prekinuti liječenje
<b><u>Hepatičke, renalne, respiratorne ili druge<sup>2</sup> toksičnosti</u></b> <b>Stupanj 3 ili 4</b>	Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok se nuspojava ne povuče na ≤ stupanj 1	
	<b>Prvi nastup</b>	Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m <sup>2</sup> Smanjiti dozu 5-FU za 25% (1800 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Drugi nastup</b>	Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m <sup>2</sup> Smanjiti dozu 5-FU za dodatnih 25% (1350 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Treći nastup</b>	Prekinuti liječenje
<b>Anafilaktička reakcija</b>	<b>Prvi nastup</b>	Prekinuti liječenje

<sup>1</sup> NCI CTCAE v 4.0 = Zajednički kriteriji terminologije za nuspojave Nacionalnog instituta za rak verzija 4.0

<sup>2</sup> Isključuje asteniju i anoreksiju; za asteniju i anoreksiju stupnja 3 nije potrebna prilagodba doze.

**Tablica 2: Preporučene modifikacije doze za ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV za toksičnosti stupnja 3-4 u bolesnika koji su homozigoti za UGT1A1\*28**

<b>Stupanj toksičnosti (vrijednost) prema NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>Prilagodba ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (za bolesnike koji su homozigoti za UGT1A1*28) bez prethodnog povećanja<sup>3</sup> na 70 mg/m<sup>2</sup>)</b>	
<b>Nuspojave<sup>2</sup> stupnja 3 ili 4</b>	Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok se nuspojava ne povuče na ≤ stupanj 1	
	<b>Prvi nastup</b>	Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m <sup>2</sup> Modifikacija doze 5-FU prema Tablici 1
	<b>Drugi nastup</b>	Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 35 mg/m <sup>2</sup> Modifikacija doze 5-FU prema Tablici 1
	<b>Treći nastup</b>	Prekinuti liječenje

<sup>1</sup> NCI CTCAE v 4.0= Zajednički kriteriji terminologije za nuspojave Nacionalnog instituta za rak verzija 4.0

<sup>2</sup> Isključuje asteniju i anoreksiju; za asteniju i anoreksiju stupnja 3 nije potrebna prilagodba doze.

<sup>3</sup> U slučaju povećanja doze lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 70 mg/m<sup>2</sup> ako se podnosi u sljedećim ciklusima, preporučene izmjene doze trebaju slijediti Tablicu 1

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje jetre*

S lijekom ONIVYDE pegylated liposomal nisu provedena posebna ispitivanja kod oštećenja jetre. Primjenu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal treba izbjegavati u bolesnika s razinom bilirubina > 2,0 mg/dl ili vrijednostima aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) > 2,5 puta iznad gornje granice normale (GGN) ili > 5 puta GGN ako su prisutne metastaze u jetri (vidjeti dio 4.4).

##### *Oštećenje bubrega*

S lijekom ONIVYDE pegylated liposomal nisu provedena posebna ispitivanja kod oštećenja bubrega. Prilagodba doze ne preporučuje u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Ne preporučuje se primjena lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (CLcr <30 ml/min).

##### *Starije osobe*

Četrdeset i jedan posto (41%) bolesnika liječenih lijekom ONIVYDE pegylated liposomal u cijelom kliničkom programu bilo je u dobi ≥ 65 godina. Prilagodba doze se ne preporučuje.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u djece i adolescenata u dobi ≤ 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

ONIVYDE pegylated liposomal je namijenjen za intravensku primjenu. Koncentrat se mora razrijediti prije primjene i dati kao jedna intravenska infuzija tijekom 90 minuta. Za dodatne detalje, vidjeti dio 6.6.

##### *Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka*

ONIVYDE pegylated liposomal je citotoksičan lijek. Pri rukovanju i primjeni lijeka ONIVYDE pegylated liposomal preporučuje se uporaba rukavica, naočala i zaštitne odjeće. Trudno osoblje ne smije rukovati lijekom ONIVYDE pegylated liposomal.

### 4.3 Kontraindikacije

Anamneza teške preosjetljivosti na irinotekan ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Općenito

ONIVYDE pegylated liposomal je liposomalna formulacija irinotekana s različitim farmakokinetičkim svojstvima u usporedbi s neliposomalnim irinotekanom. Koncentracija i jačina doze razlikuju se od neliposomalnih irinotekana.

ONIVYDE pegylated liposomal nije ekvivalentan drugim neliposomalnim formulacijama irinotekana te se ne smiju međusobno zamjenjivati.

U ograničenog broja bolesnika koji su prethodno bili izloženi neliposomalnom irinotekanu, nije ustanovljena korist lijeka ONIVYDE pegylated liposomal.

#### Mijelosupresija/neutropenija

Tijekom liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal preporučuje se praćenje kompletne krvne slike. Bolesnici moraju biti svjesni rizika od pojave neutropenije i značaja vrućice. Medijan vremena do pojave najnižih vrijednosti za  $\geq$ stupanj 3 neutropenije je 23 (raspon 8-104) dana nakon prve doze liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal. Febrilna neutropenija (tjelesna temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  i broj neutrofila  $\leq 1000$  stanica/ $\text{mm}^3$ ) mora se hitno liječiti u bolnici intravenskim antibioticima širokog spektra. Primjenu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal treba prekinuti ako se pojavi febrilna neutropenija ili apsolutni broj neutrofila padne ispod 1500 stanica/ $\text{mm}^3$ . U bolesnika s metastatskim adenokarcinomom gušterače koji su liječeni lijekom ONIVYDE pegylated liposomal zabilježena je sepsa s neutropenijskom vrućicom te posljedičnim septičkim šokom sa smrtnim ishodom. Kod bolesnika koji su imali teške hematološke događaje preporučuje se smanjenje doze ili prekid liječenja (vidjeti dio 4.2). Bolesnici s teškim zatajenjem koštane srži ne smiju se liječiti lijekom ONIVYDE pegylated liposomal.

Anamneza prethodnog zračenja abdomena povećava rizik od teške neutropenije i febrilne neutropenije nakon liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal. Kod bolesnika s anamnezom zračenja abdomena preporučuje se pomno praćenje krvne slike, a potrebno je razmotriti i primjenu mijeloidnih faktora rasta. Potreban je oprez u bolesnika koji primaju ONIVYDE pegylated liposomal istovremeno sa zračenjem.

Bolesnici s nedostatnom glukuronidacijom bilirubina, kao što su oni s Gilbertovim sindromom, mogu biti izloženi većem riziku od mijelosupresije tijekom liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal.

U usporedbi s bijelcima, azijski bolesnici imaju povećan rizik od teške i febrilne neutropenije nakon liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

#### Imunosupresivni učinci i cjepiva

Primjena živih ili živih atenuiranih cjepiva u bolesnika imunokompromitiranih kemoterapeutičkim, uključujući ONIVYDE pegylated liposomal, mogla bi rezultirati ozbiljnim ili fatalnim infekcijama; stoga se cijepljenje živim cjepivima mora izbjegavati. Mrtva ili inaktivirana cjepiva mogu se primjenjivati; međutim, odgovor na ta cjepiva može biti oslabljen.

## Interakcije sa snažnim induktorima CYP3A4

ONIVYDE pegylated liposomal se ne smije primjenjivati sa snažnim induktorima enzima CYP3A4 kao što su antikonvulzivi (fenitoin, fenobarbital ili karbamazepin), rifampicin, rifabutin i gospina trava osim ako ne postoje terapijske alternative. Odgovarajuća početna doza za bolesnike koji primaju te antikonvulzive ili druge snažne induktore nije definirana. Potrebno je razmotriti zamjenu terapijama koje ne induciraju enzim najmanje 2 tjedna prije započinjanja terapije lijekom ONIVYDE pegylated liposomal (vidjeti dio 4.5).

## Interakcije sa snažnim inhibitorima CYP3A4 ili snažnim inhibitorima UGT1A1

ONIVYDE pegylated liposomal se ne smije primjenjivati sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. sok od grejpa, klaritromicin, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, vorikonazol). Primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 treba prekinuti najmanje 1 tjedan prije započinjanja terapije lijekom ONIVYDE pegylated liposomal.

ONIVYDE pegylated liposomal se ne smije primjenjivati sa snažnim inhibitorima UGT1A (npr. atazanavir, gemfibrozil, indinavir) osim ako ne postoje terapijske alternative.

## Proljev

Proljev se može pojaviti rano (pojava  $\leq 24$  nakon započinjanja primjene lijeka ONIVYDE pegylated liposomal) ili kasno ( $> 24$  sata) (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika koji su imali rani proljev, potrebno je uzeti u obzir terapijsko ili profilaktičko liječenje atropinom, osim u slučaju kad je kontraindicirano. Bolesnike treba upozoriti na rizik od kasne pojave proljeva koji može biti iscrpljujući i, u rijetkim slučajevima, opasan po život jer perzistentno mekane ili vodenaste stolice mogu dovesti do dehidracije, neravnoteže elektrolita, kolitisa, gastrointestinalnog (GI) ulkusa, infekcije ili sepse.

Čim se pojavi prva tekuća stolica, bolesnik treba početi piti veće količine pića koja sadrže elektrolite. Bolesnicima treba biti lako dostupan loperamid (ili ekvivalent) za početak liječenja kasnog proljeva. Primjenu loperamida treba započeti pri prvoj pojavi slabo formirane ili mekane stolice ili na najraniji nastup pražnjenja crijeva češći nego što je normalno. Loperamid treba davati sve dok bolesnik ne bude bez proljeva najmanje 12 sati.

Ako proljev ustraje dok je bolesnik na loperamidu dulje od 24 sata, potrebno je razmotriti dodavanje oralnog antibiotika (npr. fluorokinolon tijekom 7 dana). Loperamid se ne smije koristiti dulje od 48 uzastopnih sati zbog rizika od paralitičkog ileusa. Ako proljev potraje dulje od 48 sati, prekinite primjenu loperamida, pratite i nadomjestite elektrolite iz tekućine te nastavite s antibiotskom potporom dok se prateći simptomi ne povuku.

Liječenje lijekom ONIVYDE pegylated liposomal treba odgoditi sve dok se proljev ne povuče na  $\leq$  stupanj 1 (2-3 stolice/dan više od učestalosti prije liječenja). ONIVYDE pegylated liposomal se ne smije primjenjivati bolesnicima s opstrukcijom crijeva i kroničnom upalnom bolesti crijeva, sve dok se ona ne povuče.

Nakon proljeva stupnja 3 ili 4, sljedeće doze lijeka ONIVYDE pegylated liposomal treba smanjiti (vidjeti dio 4.2).

## Kolinergičke reakcije

Rani nastup proljeva može biti popraćen kolinergičkim simptomima kao što su rinitis, povećana salivacija, navale crvenila, dijaforeza, bradikardija, mioza i hiperperistaltika. U slučaju kolinergičkih simptoma potrebno je primijeniti atropin.

## Akutne reakcije na infuziju i povezane reakcije

Reakcije na infuziju koje se prvenstveno sastoje od osipa, urtikarije, periorbitalnog edema ili svrbeža prijavljene su u bolesnika koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal. Novi događaji (svi stupnja 1 ili stupnja 2) pojavili su se općenito rano tijekom liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal, uz samo 2 od 10 bolesnika s događajima nakon pete doze. Mogu se pojaviti reakcije preosjetljivosti, uključujući akutne reakcije na infuziju, anafilaktičku/anafilaktoidnu reakciju i

angioedem. Primjenu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal treba prekinuti u slučaju teških reakcija preosjetljivosti.

### Prethodni Whippleov postupak

Bolesnici s anamnezom Whippleovog postupka izloženi su većem riziku od ozbiljnih infekcija nakon liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji sa 5-FU i leukovorinom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno pratiti radi znakova infekcije.

### Krvožilni poremećaji

Primjena lijeka ONIVYDE pegylated liposomal povezana je s tromboembolijskim događajima kao što su plućna embolija, venska tromboza i arterijska tromboembolija. Potrebno je uzeti detaljnu anamnezu kako bi se otkrili bolesnici koji, uz podležeću neoplazmu, imaju višestruke faktore rizika. Bolesnike treba upoznati sa znakovima i simptomima tromboembolije te ih je potrebno savjetovati da se u slučaju pojave bilo kojeg od navedenih znakova i simptoma odmah jave svom liječniku ili medicinskoj sestri.

### Plućna toksičnost

Događaji nalik na intersticijsku bolest pluća (IBP) koji su doveli do smrtnih slučajeva zabilježeni su u bolesnika koji su primali neliposomalni irinotekan. U kliničkim ispitivanjima nije zabilježen niti jedan događaj nalik na IBP. Čimbenici rizika uključuju postojeću bolest pluća, primjenu pneumotoksičnih lijekova, faktora stimulacije kolonija ili prethodno primanje terapije zračenjem. Bolesnike s čimbenicima rizika potrebno je pomno pratiti radi respiratornih simptoma prije i tijekom liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal. Kod malog postotka bolesnika uključenih u kliničko ispitivanje s irinotekanom na rendgenu prsnog koša uočen je retikulonodularni oblik. Nova ili progresivna dispneja, kašalj i vrućica trebaju potaknuti prekid liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal do dijagnostičke procjene. Primjenu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal treba prekinuti u bolesnika s potvrđenom dijagnozom IBP-a.

### Oštećenje jetre

Bolesnici s hiperbilirubinemijom imali su veće koncentracije ukupnog metabolita SN-38 (vidjeti dio 5.2), a time je povećan rizik od neutropenije. U bolesnika s ukupnim bilirubinom od 1,0-2,0 mg/dl potrebno je provesti redovito praćenje kompletne krvne slike. Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem jetre (bilirubin >2 puta veći od gornje granice normalne vrijednosti [GGN]; transaminaze >5 puta veće od GGN). Opzreb je potreban kada se ONIVYDE pegylated liposomal daje u kombinaciji s drugim hepatotoksičnim lijekovima, naročito u bolesnika s već postojećim oštećenjem jetre.

### Oštećenje bubrega

Primjena lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u bolesnika sa značajnim oštećenjem bubrega nije ustanovljena (vidjeti dio 5.2).

### Pothranjeni bolesnici (indeks tjelesne mase <18,5 kg/m<sup>2</sup>)

U kliničkom ispitivanju koje je procjenjivalo ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, 5 od 8 pothranjenih bolesnika imalo je nuspojave stupnja 3 ili 4, uglavnom mijelosupresiju, dok je za 7 od 8 bolesnika bila potrebna modifikacija doze kao što je odgađanje doze, smanjenje doze ili prekid doziranja. Potreban je oprez pri primjeni lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u bolesnika s indeksom tjelesne mase <18,5 kg/m<sup>2</sup>.

### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 33,1 mg natrija po bočici, što odgovara 1,65% WHO-ovog preporučenog maksimalnog dnevnog unosa 2 g natrija za odraslu osobu.



## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Informacije o interakcijama lijekova s lijekom ONIVYDE pegylated liposomal preuzete su iz objavljenih znanstvenih literature za neliposomalni irinotekan.

### Interakcije koje utječu na primjenu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal

#### *Snažni induktori CYP3A4*

Bolesnici koji istodobno primaju neliposomalni irinotekan i antikonvulzive koji induciraju enzim CYP3A4, fenitoin, fenobarbital ili karbamazepin, imaju znatno smanjenu izloženost irinotekanu (smanjenje AUC za 12% s gospinom travom, 57%-79% s fenitoinom, fenobarbitalom ili karbamazepinom) i metabolitu SN-38 (smanjenje AUC za 42% s gospinom travom, 36%-92% s fenitoinom, fenobarbitalom ili karbamazepinom). Stoga, istodobna primjena lijeka ONIVYDE pegylated liposomal s induktorima CYP3A4 može smanjiti sistemsku izloženost lijeku ONIVYDE pegylated liposomal.

#### *Snažni inhibitori CYP3A4 i inhibitori UGT1A1*

Bolesnici koji istodobno primaju neliposomalni irinotekan i ketokonazol, CYP3A4 i UGT1A1 inhibitor, imaju povećanje izloženosti metabolitu SN-38 od 109%. Stoga, istodobna primjena lijeka ONIVYDE pegylated liposomal s drugim inhibitorima CYP3A4 (npr. sok od grejpa, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, vorikonazol) može povećati sistemsku izloženost lijeku ONIVYDE pegylated liposomal. Temeljeno na interakciji neliposomalnog irinotekana i ketokonazola, istodobna primjena lijeka ONIVYDE pegylated liposomal s drugim inhibitorima UGT1A1 (npr. atazanavir, gemfibrozil, indinavir, regorafenib) može također povećati sistemsku izloženost lijeku ONIVYDE pegylated liposomal.

Istodobna primjena ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV ne mijenja farmakokinetiku lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na temelju populacijske farmakokinetičke analize.

#### *Antineoplastični lijekovi (uključujući flucitozin kao predlijek za 5-fluorouracil)*

Nuspojave irinotekana, kao što je mijelosupresija, mogu biti pogoršane drugim antineoplastičnim lijekovima koji imaju sličan profil nuspojava.

Nisu poznate interakcije lijeka ONIVYDE pegylated liposomal s drugim lijekovima.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal i 7 mjeseci nakon liječenja. Muškarci trebaju koristiti kondome tijekom liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal i 4 mjeseca nakon liječenja.

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u trudnica. ONIVYDE pegylated liposomal može naškoditi fetusu kad se primjenjuje u trudnica, jer je glavni sastojak irinotekan pokazao embriotoksične i teratogene učinke u životinja (vidjeti dio 5.3). Stoga, na temelju rezultata ispitivanja na životinjama i mehanizma djelovanja irinotekana, ONIVYDE pegylated liposomal se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je to krajnje neophodno. Ako se ONIVYDE pegylated liposomal koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom primanja terapije, bolesnicu treba informirati o mogućim opasnostima za fetus.

## Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ONIVYDE pegylated liposomal ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Zbog potencijalnih ozbiljnih nuspojava lijeka ONIVYDE pegylated liposomal kod dojenčadi na majčinom mlijeku, lijek ONIVYDE pegylated liposomal je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Bolesnice ne smiju dojiti mjesec dana nakon zadnje doze.

## Plodnost

Nema podataka o učinku lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na plodnost u ljudi. Pokazalo se da neliposomalni irinotekan uzrokuje atrofiju muških i ženskih reproduktivnih organa nakon višestrukih dnevnih doza u životinja (vidjeti dio 5.3). Prije početka primjene lijeka ONIVYDE pegylated liposomal treba razmisliti o savjetovanju bolesnika o očuvanju spolnih stanica.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

ONIVYDE pegylated liposomal umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja bolesnici trebaju biti oprezni kad upravljaju vozilima ili rade sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil temelji se na podacima kliničkog ispitivanja NAPOLI-1. Sljedeće nuspojave za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s primjenom lijeka ONIVYDE pegylated liposomal zabilježene su u 264 bolesnika s metastatskim adenokarcinomom gušterače, od kojih je 147 primalo ONIVYDE pegylated liposomal kao monoterapiju (100 mg/m<sup>2</sup>), a 117 je primalo ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m<sup>2</sup>) u kombinaciji sa 5-FU/LV.

Najčešće nuspojave (incidencija  $\geq 20\%$ ) primjene lijeka ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV bile su: proljev, mučnina, povraćanje, smanjen apetit, neutropenija, umor, astenija, anemija, stomatitis i vrućica. Najčešće ozbiljne nuspojave ( $\geq 2\%$ ) terapije lijekom ONIVYDE pegylated liposomal bile su proljev, povraćanje, febrilna neutropenija, mučnina, vrućica, sepsa, dehidracija, septički šok, upala pluća, akutno zatajenje bubrega te trombocitopenija.

Stopa nuspojava koje su vodile trajnom prekidu liječenja bila je 11% za skupinu ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV odnosno 12% za skupinu s monoterapijom.

Najčešće prijavljivane nuspojave koje su vodile prekidu liječenja bile su infekcija i proljev u skupini ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV te povraćanje i proljev u skupini s monoterapijom.

#### Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave opisane u ovom dijelu izvedene su iz podataka kliničkog ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u promet.

Nuspojave koje se mogu javiti tijekom liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal sažete su u nastavku i prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti (Tablica 3). Unutar svake klase organskog sustava i kategorije učestalosti, nuspojave su navedene prema sve manjoj ozbiljnosti. Kategorije učestalosti nuspojava označene su kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )\* i nepoznato (ne može se utvrditi na temelju dostupnih podataka).

**Tablica 3: Nuspojave prijavljene uz liječenje lijekom ONIVYDE pegylated liposomal**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost nuspojave*
Infekcije i infestacije	<u>Često</u> : septički šok, sepsa, upala pluća, febrilna neutropenija, gastroenteritis, oralna kandidijaza <u>Manje često</u> : bilijarna sepsa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<u>Vrlo često</u> : neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija <u>Često</u> : limfopenija
Poremećaji imunološkog sustava	<u>Manje često</u> : preosjetljivost <u>Nepoznato</u> : anafilaktička/anafilaktoidna reakcija, angioedem
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Vrlo često</u> : hipokalijemija, hipomagnezijemija, dehidracija, smanjen apetit <u>Često</u> : hipoglikemija, hiponatrijemija, hipofosfatemija
Psihijatrijski poremećaji	<u>Često</u> : nesanica
Poremećaji živčanog sustava	<u>Vrlo često</u> : omaglica <u>Često</u> : kolinergički sindrom, disgeuzija
Srčani poremećaji	<u>Često</u> : hipotenzija
Krvožilni poremećaji	<u>Često</u> : plućna embolija, embolija, duboka venska tromboza <u>Manje često</u> : tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	<u>Često</u> : dispneja, disfonija <u>Manje često</u> : hipoksija
Poremećaji probavnog sustava	<u>Vrlo često</u> : proljev, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, stomatitis <u>Često</u> : kolitis, hemoroidi <u>Manje često</u> : ezofagitis, proktitis
Poremećaji jetre i žuči	<u>Često</u> : hipoalbuminemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Vrlo često</u> : alopecija <u>Često</u> : svrbež <u>Manje često</u> : urtikarija, osip, makulopapularni osip, promjene boje noktiju <u>Nepoznato</u> : eritem
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<u>Često</u> : akutno zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Vrlo često</u> : vrućica, periferni edem, upala sluznice, umor, astenija <u>Često</u> : reakcija povezana s infuzijom, edem
Pretrage	<u>Vrlo često</u> : smanjenje tjelesne težine <u>Često</u> : povišen bilirubin, povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišen međunarodni normalizirani omjer

\* Rijetka pojava ne može se ustanoviti iz ispitivanja NAPOLI-1 zbog male veličine uzorka

#### Opis odabranih nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene su u kliničkom ispitivanju NAPOLI-1:

### Mijelosupresija

Mijelosupresija (neutropenija/leukopenija, trombocitopenija i anemija) bila je učestalija u skupini koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala samo 5-FU/LV.

### Neutropenija/leukopenija

Neutropenija/leukopenija je bila najznačajnija hematološka toksičnost. Neutropenija stupnja 3 ili višeg javila se učestalije u bolesnika koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (27,4%) u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo 5-FU/LV (1,5%). Neutropenijska vrućica/sepsa javila se učestalije u skupini bolesnika koji su primali kombinaciju ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV [u 4 bolesnika (3,4%)] u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala samo 5-FU/LV [u 1 bolesnika (0,7%)].

### Trombocitopenija

Trombocitopenija stupnja 3 ili višeg javila se u 2,6% bolesnika koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV i u 0% bolesnika koji su primali samo 5-FU/LV.

### Anemija

Anemija stupnja 3 ili višeg javila se u 10,3% bolesnika koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV i u 6,7% bolesnika koji su primali samo 5-FU/LV.

### Akutno zatajenje bubrega

Oštećenje bubrega i akutno zatajenje bubrega identificirani su uglavnom u bolesnika s deplecijom volumena zbog mučnine/povraćanja i/ili proljeva. Akutno zatajenje bubrega zabilježeno je u 6 od 117 bolesnika (5,1%) u skupini koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, u 10 od 147 (6,8%) u skupini koja je primila ONIVYDE pegylated liposomal kao monoterapiju i u 6 od 134 bolesnika (4,5%) u skupini koja je primala samo 5-FU/LV.

### Proljev i povezane nuspojave

Proljev je vrlo česta nuspojava koja dovodi do kolitisa, ileusa, gastroenteritisa, umora, dehidracije, gubitka tjelesne težine, renalne toksičnosti, hiponatrijemije te hipokalijemije. Oštećenje bubrega i akutno zatajenje bubrega identificirani su uglavnom u bolesnika s deplecijom volumena zbog teškog povraćanja i/ili proljeva. U kliničkom ispitivanju proljev stupnja 3 ili stupnja 4 javio se u 15 od 117 bolesnika (12,8%) koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV. Za bolesnike koji su imali kasni proljev, medijan vremena do pojave kasnog proljeva bio je 8 dana od prethodne doze lijeka ONIVYDE pegylated liposomal. Rani nastup proljeva, koji se tipično javlja ≤ 24 sata nakon primjene doze, može se pojaviti i obično je prolazan. Rani nastup proljeva može također biti popraćen kolinergičkim simptomima koji mogu uključivati rinitis, povećanu salivaciju, navale crvenila, dijaforezu, bradikardiju, miozu i hiperperistaltiku koja može prouzročiti grčeve u abdomenu. U kliničkom ispitivanju, rani nastup proljeva javio se u 35 bolesnika (29,9%), a kolinergički događaji javili su se u 4 bolesnika (3,4%) koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Potrebno je privremeno prekinuti liječenje lijekom ONIVYDE pegylated liposomal kod proljeva stupnja 2-4 i započeti liječenje proljeva. Nakon oporavka na proljev stupnja 1, treba nastaviti primjenu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u smanjenoj dozi (vidjeti dio 4.2).

### Reakcija na infuziju

Akutte reakcije na infuziju zabilježene su u 8 od 117 bolesnika (6,8%) u skupini koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, u 3 od 147 bolesnika (2,0%) u skupini koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal kao monoterapiju i u 8 od 134 bolesnika (6,0%) u skupini koja je primala samo 5-FU/LV.

## Ostale posebne populacije

### Starije osobe

Sveukupno, nisu prijavljene velike kliničke razlike u sigurnosti i djelotvornosti lijeka između bolesnika  $\geq 65$  godina i bolesnika  $< 65$  godina, iako je veća učestalost prekida liječenja (14,8% naspram 7,9%) zabilježena u prvoj skupini liječenoj lijekom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV u ispitivanju NAPOLI-1, a u nekim slučajevima nuspojave se nisu povukle. Nuspojave stupnja 3 ili višeg te ozbiljne nuspojave nastale tijekom liječenja bile su učestalije u bolesnika  $< 65$  godina (84,1% i 50,8%) u usporedbi s bolesnicima  $\geq 65$  godina (68,5 % i 44,4%). S druge strane, bolesnici  $>75$  godina ( $n=12$ ) imali su učestalije ozbiljne nuspojave, odgađanje doze, smanjivanje doze i prekid liječenja u usporedbi s bolesnicima  $\leq 75$  godina ( $n=105$ ) kad su primali ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV u ispitivanju adenokarcinoma gušterače.

### Azijska populacija

U usporedbi s bijelcima, bolesnici azijskog porijekla su imali nižu incidenciju proljeva [14 (19,2%) od 73 bijelca imalo je proljev stupnja  $\geq 3$ , a 1 od 33 (3,3%) Azijata imao je proljev stupnja  $\geq 3$ ], ali su imali višu incidenciju i teži stupanj neutropenije. U bolesnika koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, incidencija neutropenije stupnja  $\geq 3$  bila je veća među bolesnicima azijskog porijekla [18 od 33 (55%)] u usporedbi s bolesnicima bijele rase [13 od 73 (18%)]. Neutropenijska vrućica/neutropenijska sepsa prijavljena je u 6% bolesnika azijskog porijekla u usporedbi s 1% bolesnika bijele rase. To je u skladu s populacijskom farmakokinetičkom analizom koja je pokazala manju izloženost irinotekanu i veću izloženost njegovom aktivnom metabolitu SN-38 u Azijata nego u bijelaca.

### Bolesnici s oštećenjem jetre

U kliničkim ispitivanjima neliposomalnog irinotekana primijenjenog u rasporedu doziranja jednom tjedno, bolesnici s umjereno povišenim razinama ukupnog bilirubina u serumu na početku ispitivanja (1,0 do 2,0 mg/dl) imali su značajno veću vjerojatnost da dožive neutropeniju stupnja 3 ili stupnja 4 u prvom ciklusu liječenja od bolesnika čije su razine bilirubina bile manje od 1,0 mg/dl.

### Bolesnici s prethodnim Whippleovim postupkom

U kliničkom ispitivanju koje je procjenjivalo ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, bolesnici koji su prethodno imali Whippleov postupak imali su veći rizik od ozbiljnih infekcija nakon liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV [9 od 29 (30%)] u usporedbi sa 11 od 88 (12,5%) bolesnika koji prethodno nisu imali Whippleov postupak.

### Bolesnici s alelom UGT1A1

Pojedinci koji su 7/7 homozigoti za alel UGT1A1\*28 imaju povećan rizik od neutropenije kod primjene neliposomalnog irinotekana. U kliničkom ispitivanju koje je procjenjivalo ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, učestalost neutropenije stupnja  $\geq 3$  u tih bolesnika [2 od 7 (28,6%)] bila je slična učestalosti u bolesnika koji nisu homozigoti za alel UGT1A1\*28 koji su primili početnu dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal od 70 mg/m<sup>2</sup> [30 od 110 (27,3%)] (vidjeti dio 5.1).

### Pothranjeni bolesnici (indeks tjelesne mase $< 18,5$ kg/m<sup>2</sup>)

U kliničkom ispitivanju koje je procjenjivalo ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, 5 od 8 pothranjenih bolesnika imalo je nuspojave stupnja 3 ili 4, uglavnom mijelosupresiju, dok je za 7 od 8 bolesnika bila potrebna modifikacija doze kao što je odgađanje doze, smanjenje doze ili prekid doziranja (vidjeti dio 4.4).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima ONIVYDE pegylated liposomal je primijenjen u dozama do 210 mg/m<sup>2</sup> u bolesnika s različitim vrstama raka. Nuspojave u tih bolesnika bile su slične onima prijavljenim uz preporučenu dozu i režim liječenja.

Zabilježeni su slučajevi predoziranja neliposomalnim irinotekanom pri dozama do otprilike dva puta višim od preporučene terapijske doze irinotekana, što može biti smrtonosno. Najznačajnije prijavljene nuspojave bile su teška neutropenija i teški proljev.

Nema poznatog protuotrova za predoziranje lijekom ONIVYDE pegylated liposomal. Potrebno je provesti maksimalne suportivne mjere kako bi se spriječila dehidracija uslijed proljeva te liječila svaka infektivna komplikacija.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inhibitori topoizomeraze 1 (TOP1). ATK oznaka: L01CE02

#### Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar lijeka ONIVYDE pegylated liposomal je irinotekan (inhibitor topoizomeraze I) inkapsuliran u vezikul s lipidnim dvoslojem, odnosno liposom.

Irinotekan je derivat kamptotekina. Kamptotekini djeluju kao specifični inhibitori enzima DNA topoizomeraze I. Irinotekan i njegov aktivni metabolit SN-38 reverzibilno se vežu za kompleks topoizomeraze I i DNA, te induciraju oštećenje jednog lanca DNA čime se blokiraju replikacijske rašlje DNA te ostvaruje citotoksični učinak. Irinotekan se metabolizira pomoću karboksilesteraze do SN-38. SN-38 je oko 1000 puta potentniji od irinotekana kao inhibitor topoizomeraze I pročišćene iz tumorskih staničnih linija ljudi i glodavaca.

#### Farmakodinamički učinci

U životinjskih modela ONIVYDE pegylated liposomal je pokazao da produžuje prisutnost irinotekana u plazmi i prolongira izloženost aktivnom metabolitu SN-38 na mjestu tumora.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost lijeka ONIVYDE pegylated liposomal ispitivane su u multinacionalnom, randomiziranom, otvorenom, kontroliranom kliničkom ispitivanju (NAPOLI-1) u kojem su se ispitivala dva režima liječenja za bolesnike s metastatskim adenokarcinomom gušterače za koje je dokumentirana progresija bolesti nakon gemcitabina ili terapije koja je sadržavala gemcitabin. Svrha ispitivanja bila je procjena kliničke djelotvornosti i sigurnosti lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u monoterapiji ili režima ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV u usporedbi s aktivnom kontrolnom skupinom koja je primala 5-FU/LV.

Bolesnici randomizirani za ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV primali su 70 mg/m<sup>2</sup> lijeka ONIVYDE pegylated liposomal putem intravenske infuzije tijekom 90 minuta, nakon čega je slijedio LV 400 mg/m<sup>2</sup> intravenski tijekom 30 minuta te potom 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> intravenski tijekom 46 sati, primijenjeno svaka 2 tjedna. Bolesnici homozigoti za alel UGT1A1\*28 primili su manju početnu dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal (vidjeti dio 4.2). Bolesnici randomizirani za 5-FU/LV primili su leukovorin 200 mg/m<sup>2</sup> intravenski tijekom 30 minuta, a potom 5-FU 2000 mg/m<sup>2</sup> intravenski tijekom 24 sata, primijenjeno 1., 8., 15. i 22. dana 6-ero tjednog ciklusa. Bolesnici randomizirani za monoterapiju lijekom ONIVYDE pegylated liposomal primili su 100 mg/m<sup>2</sup> putem intravenske infuzije tijekom 90 minuta svaka 3 tjedna.

Ključni kriteriji podobnosti za bolesnike s metastatskim adenokarcinomom gušterače u kliničkom ispitivanju NAPOLI-1 bili su Karnofsky opći status (KPS)  $\geq 70$ , normalna razina bilirubina, razine transaminaze  $\leq 2,5$  puta GGN ili  $\leq 5$  puta GGN za bolesnike s metastazama u jetri i albuminom  $\geq 3,0$  g/dl.

Ukupno 417 bolesnika randomizirano je za skupinu koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N=117), za skupinu koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal u monoterapiji (N=151) te za skupinu koja je primala 5-FU/LV (N=149). Demografski podaci bolesnika i karakteristike bolesti bili su dobro uravnoteženi između ispitivanih skupina.

U populaciji s namjerom liječenja (cijela randomizirana), medijan dobi bio je 63 godine (raspon 31-87 godina), 57% su bili muškarci, 61% bijelci i 33% Azijati. Srednja početna razina albumina bila je 3,6 g/dl, a početni KPS bio je 90-100 u 55% bolesnika. Karakteristike bolesti obuhvatile su 68% bolesnika s metastazama na jetri i 31% s metastazama na plućima; 12% bolesnika nije prethodno primalo terapiju za metastatsku bolest, 56% bolesnika prethodno je primilo jednu liniju terapije za metastatsku bolest, 32% bolesnika prethodno je primilo 2 ili više linija terapije za metastatsku bolest.

Bolesnici su primali liječenje sve do progresije bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti. Mjera primarnog ishoda bila je ukupno preživljenje (engl. *Overall Survival*, OS). Dodatne mjere ishoda uključivale su preživljenje bez progresije bolesti (engl. *Progression Free Survival*, PFS) i stopu objektivnog odgovora (engl. *Objective Response Rate*, ORR). Rezultati su prikazani u Tablici 4. Ukupno preživljenje prikazano je na slici 1.

**Tablica 4: Rezultati djelotvornosti iz kliničkog ispitivanja NAPOLI-1**

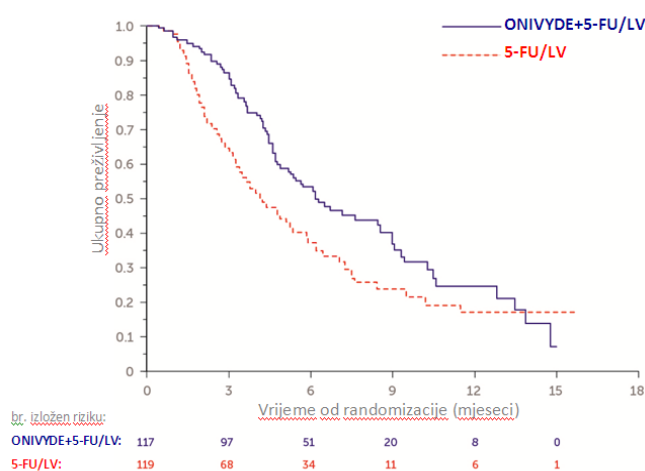
	<b>ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N= 117)</b>	<b>5-FU/LV (N= 119)</b>
<b>Ukupno preživljenje<sup>1</sup></b>		
<b>Broj smrti, n (%)</b>	<b>75 (64)</b>	<b>80 (67)</b>
Medijan OS (mjeseci)	6,1	4,2
(95% CI)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Omjer hazarda (95% CI) <sup>3</sup>	0,67 (0,49-0,92)	
p-vrijednost <sup>4</sup>	0,0122	
<b>Preživljenje bez progresije bolesti<sup>1,2</sup></b>		
Smrt ili progresija, n (%)	83 (71)	92 (77)
Medijan PFS (mjeseci)	3,1	1,5
(95% CI)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Omjer hazarda (95% CI) <sup>3</sup>	0,56 (0,41-0,75)	
p-vrijednost <sup>4</sup>	0,0001	

	<b>ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N= 117)</b>	<b>5-FU/LV (N= 119)</b>
<b>Stopa objektivnog odgovora<sup>2</sup></b>		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95% CI stope <sup>5</sup>	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Razlika stopa (95% CI) <sup>5</sup>	15,4 (8,5; 22,3)	
p-vrijednost <sup>6</sup>	<0,0001	

- 1 Medijan je Kaplan-Meierova procjena medijana vremena preživljenja
- 2 Prema RECIST smjernicama, v 1.1.
- 3 Analiza Coxovim modelom
- 4 Nestratificirani log-rang test
- 5 Temeljeno na normalnoj aproksimaciji
- 6 Fisherov egzakti test

Skraćenice: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leukovorin; CI=interval pouzdanosti

### Slika 1 Ukupno preživljenje



U ograničenog broja bolesnika koji su prethodno bili izloženi neliposomalnom irinotekanu, nije ustanovljena korist lijeka ONIVYDE pegylated liposomal.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju adenokarcinoma gušterače (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).



## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Inkapsulacija irinotekana u liposome produljuje njegovu cirkulaciju i ograničava distribuciju u odnosu na neliposomalni irinotekan.

Farmakokinetika ukupnog irinotekana i ukupnog SN-38 u plazmi ocijenjena je u bolesnika s rakom koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal kao monoterapiju ili kao dio kombinirane kemoterapije u dozama između 50 i 155 mg/m<sup>2</sup>. Farmakokinetički parametri analita ukupnog irinotekana i SN-38 nakon primjene lijeka ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m<sup>2</sup> prikazani su u Tablici 5.

**Tablica 5: Sažetak srednjih vrijednosti (±standardna devijacija) ukupnog irinotekana i ukupnog SN-38**

Analit	PK parametri	Jedinica	ONIVYDE pegylated liposomal geometrijska sredina (95% CI) <sup>a</sup> 70 mg/m <sup>2</sup> (n=353) <sup>b</sup>	Neliposomalni irinotekan srednja vrijednost (SD) 125 mg/m <sup>2</sup> (n=99) <sup>c</sup>
Ukupan irinotekan	AUC	h*ng/ml	919 228 (845 653-999 204)	10 529 (3786)
	C <sub>max</sub>	ng/ml	28 353 (27 761-28 958)	1492 (452)
	Klirens (CL)	l/h/m <sup>2</sup>	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volumen (V)	l/m <sup>2</sup>	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t <sub>1/2</sub> efektivni	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
Ukupan SN-38	AUC	h*ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C <sub>max</sub>	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t <sub>1/2</sub> efektivni	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SD= standardna devijacija

AUC= površina ispod krivulje koncentracije u plazmi (ekstrapolirano do beskonačnosti za ONIVYDE pegylated liposomal i AUC<sub>24h</sub> za neliposomalni irinotekan)

C<sub>max</sub>= maksimalna koncentracija u plazmi

t<sub>1/2</sub> efektivni= efektivni poluvijek

<sup>a</sup>Vrijednosti procijenjene iz populacijske farmakokinetičke analize

<sup>b</sup>N=353 se odnosi na sve ispitanike uključene u populacijsku farmakokinetičku analizu

<sup>c</sup>Vrijednosti su preuzete iz objavljenih podataka [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 15. lipnja 2006.;12:3782-91]

### Distribucija

Direktno mjerenje liposomalnog irinotekana pokazuje da 95% irinotekana ostaje inkapsulirano u liposomima tijekom cirkulacije. Neliposomalni irinotekan pokazuje veliki volumen distribucije (138 l/m<sup>2</sup>). Volumen distribucije lijeka ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m<sup>2</sup> bio je 2,6 l/m<sup>2</sup>, što upućuje na to da je ONIVYDE pegylated liposomal u velikoj mjeri ograničen na vaskularnu tekućinu. Vežanje lijeka ONIVYDE pegylated liposomal za proteine plazme je zanemarivo (<0,44% ukupnog irinotekana u lijeku ONIVYDE pegylated liposomal). Vežanje neliposomalnog irinotekana za proteine plazme je umjereno (30% do 68%), a SN-38 se u velikoj mjeri veže za proteine ljudske plazme (oko 95%).

## Biotransformacija

Irinotekan oslobođen iz liposoma slijedi sličan metabolički put zabilježen za neliposomalni irinotekan. Metaboličku konverziju irinotekana do aktivnog metabolita SN-38 posreduju enzimi karboksilesteraze. *In vitro* ispitivanja pokazuju da irinotekan, SN-38 i drugi metabolit aminopentanska karboksilna kiselina (APC) ne inhibiraju izoenzime citokroma P-450. SN-38 se naknadno konjugira pretežno enzimom UDP-glukuronoziltransferazom 1A1 (UGT1A1) i formira metabolit glukuronida. Aktivnost UGT1A1 je smanjena u osoba s genetskim polimorfizmima koji dovode do smanjene aktivnosti enzima, kao što je UGT1A1\*28 polimorfizam. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi bolesnika koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal koristeći rezultate podskupine sa UGT1A1\*28 genotipskim testiranjem, u kojoj je analiza prilagođena na nižu dozu primijenjenu u bolesnika homozigota za alel UGT1A1\*28, bolesnici homozigoti (N=14) i nehomozigoti (N=244) za taj alel imali su prosječne koncentracije ukupnog SN-38 u stanju dinamičke ravnoteže od 1,06 odnosno 0,95 ng/ml.

## Eliminacija

Dispozicija lijeka ONIVYDE pegylated liposomal i neliposomalnog irinotekana u ljudi nije potpuno razjašnjena.

Izlučivanje neliposomalnog irinotekana putem urina iznosi 11% do 20%; SN-38 <1%; a SN-38 glukuronida 3%. Kumulativno izlučivanje irinotekana i njegovih metabolita (SN-38 i SN-38 glukuronida) putem žuči i urina tijekom razdoblja od 48 sati nakon primjene neliposomalnog irinotekana u dva bolesnika bilo je u rasponu od oko 25% (100 mg/m<sup>2</sup>) do 50% (300 mg/m<sup>2</sup>).

## Oštećenje bubrega

Nije provedeno posebno farmakokinetičko ispitivanje u bolesnika s oštećenjem bubrega. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, blago do umjereno oštećenje bubrega nije utjecalo na izloženost ukupnom SN-38 nakon prilagođavanja za površinu tijela. Analiza je obuhvatila 68 bolesnika s umjerenim (CL<sub>Cr</sub> 30-59 ml/min), 147 bolesnika s blagim (CL<sub>Cr</sub> 60-89 ml/min) oštećenjem bubrega te 135 bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (CL<sub>Cr</sub> >90 ml/min). Nedovoljno je podataka u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (CL<sub>Cr</sub> <30 ml/min) kako bi se procijenio utjecaj na farmakokinetiku (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

## Oštećenje jetre

Nije provedeno posebno farmakokinetičko ispitivanje u bolesnika s oštećenjem jetre. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, bolesnici s početnom koncentracijom ukupnog bilirubina od 1-2 mg/dl (n=19) imali su prosječne koncentracije ukupnog SN-38 u stanju dinamičke ravnoteže koje su se povećale za 37% (0,98 [95%CI: 0,94-1,02] odnosno 1,29 [95%CI: 1,11-1,5] ng/ml) u usporedbi s bolesnicima s početnom koncentracijom bilirubina < 1 mg/dl (n=329); međutim, nije bilo utjecaja povišenih koncentracija ALT/AST na koncentracije ukupnog SN-38. Nema dostupnih podataka u bolesnika s ukupnim bilirubinom većim od 2 puta GGN.

## Druge posebne populacije

### *Dob i spol*

Populacijska farmakokinetička analiza u bolesnika u dobi od 28 do 87 godina, od kojih je 11% bilo ≥75 godina, upućuje na to da dob nema klinički značajan učinak na izloženost irinotekanu i SN-38. Populacijska farmakokinetička analiza u 196 muškaraca i 157 žena upućuje na to da spol nema klinički značajan učinak na izloženost irinotekanu i SN-38 nakon prilagođavanja za površinu tijela.

### *Etnička pripadnost*

Populacijska farmakokinetička analiza upućuje na to da Azijati imaju 56% nižu prosječnu koncentraciju ukupnog irinotekana u stanju dinamičke ravnoteže (3,93 [95%CI: 3,68-4,2]

odnosno 1,74 [95%CI: 1,58-1,93] mg/l) i 8% višu prosječnu koncentraciju ukupnog SN-38 u stanju dinamičke ravnoteže (0,97 [95%CI: 0,92-1,03] odnosno 1,05 [95%CI: 0,98-1,11] ng/ml) od bijelaca.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

U objedinjenoj analizi podataka od 353 bolesnika, viši  $C_{max}$  SN-38 u plazmi bio je povezan s povećanom vjerojatnošću dobivanja neutropenije, a viši  $C_{max}$  ukupnog irinotekana u plazmi bio je povezan s većom vjerojatnošću dobivanja proljeva.

U kliničkom ispitivanju za dokaz učinkovitosti lijeka ONIVYDE pegylated liposomal, veće izloženosti ukupnom irinotekanu i SN-38 u plazmi za bolesnike u ispitivanoj skupini koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV bile su povezane s dužim OS i PFS, kao i s većom ORR (stopom objektivnog odgovora).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanjima toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza na miševima, štakorima i psima, ciljni organi toksičnosti bili su gastrointestinalni trakt i hematološki sustav. Težina učinaka bila je povezana s dozom i reverzibilna. Razina pri kojoj nisu zapaženi štetni učinci (NOAEL) u štakora i pasa nakon 90 min intravenske infuzije lijeka ONIVYDE pegylated liposomal jednom svaka 3 tjedna tijekom 18 tjedana bila je 155 mg/m<sup>2</sup>.

U ispitivanjima sigurnosne farmakologije na psima, ONIVYDE pegylated liposomal nije imao učinak na kardiovaskularne, hemodinamičke, elektrokardiografske ili respiratorne parametre pri dozama do 18 mg/kg ili 360 mg/m<sup>2</sup>. Nisu zabilježeni nalazi koji ukazuju na toksičnost povezanu sa središnjim živčanim sustavom u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima.

#### Genotoksični i kancerogeni potencijal

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti s lijekom ONIVYDE pegylated liposomal. Neliposomalni irinotekan i SN-38 bili su genotoksični *in vitro* u testu na kromosomske aberacije na stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) kao i u *in vivo* mikronukleusnom testu u miševa. Međutim, u drugim ispitivanjima s irinotekomom pokazalo se da nemaju nikakav mutageni potencijal u Amesovom testu.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s lijekom ONIVYDE pegylated liposomal. Za neliposomalni irinotekan, u štakora liječenih jednom tjedno tijekom 13 tjedana maksimalnom dozom od 150 mg/m<sup>2</sup>, nisu prijavljeni tumori povezani s liječenjem 91 tjedan nakon završetka tretmana. U tim uvjetima, došlo je do značajnog linearnog trenda s dozom za incidenciju kombinacije endometrijskih stromalnih polipa rogova maternice i endometrijskih stromalnih sarkoma. Zbog svog mehanizma djelovanja, irinotekan se smatra potencijalno kancerogenim.

#### Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti s lijekom ONIVYDE pegylated liposomal.

Neliposomalni irinotekan bio je teratogen u štakora i kunića pri dozama ispod ljudske terapijske doze. Kod štakora, mladunčad rođena od liječenih životinja koja je imala vanjske abnormalnosti pokazala je smanjenu plodnost. To nije zapaženo u morfološki normalnih mladunaca. U skotnih štakora došlo je do smanjenja u težini posteljice, a u mladunaca do smanjenja vijabilnosti fetusa i povećanja abnormalnosti u ponašanju.

Neliposomalni irinotekan uzrokovao je atrofiju muških reproduktivnih organa u štakora i u pasa nakon višestrukih dnevnih doza od 20 mg/kg odnosno 0,4 mg/kg. Ti su učinci bili reverzibilni nakon prestanka liječenja.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Lipidi koji formiraju liposome

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)

kolesterol

N-(karbonil-metoksipolietilenglikol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin (MPEG-2000-DSPE)

#### Ostale pomoćne tvari

saharozasulfat

2- [ 4- (2-hidroksietil)piperazin-1-il] etansulfonatna kiselina (HEPES pufer)

natrijev klorid

voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

ONIVYDE pegylated liposomal se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### 6.3 Rok valjanosti

#### Neotvorena bočica

3 godine.

#### Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizička stabilnost razrijeđene disperzije za infuziju dokazana je na temperaturi od 15-25°C najviše 6 sati ili u hladnjaku (2°C-8°C) ne više od 24 sata.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka odgovornost su korisnika.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I sa sivim klorobutilnim čepom i aluminijskim prstenom s *flip-off* poklopcem, koja sadrži 10 ml koncentrata.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

ONIVYDE pegylated liposomal je citotoksični lijek s kojim je potrebno oprezno rukovati. Pri rukovanju i primjeni lijeka ONIVYDE pegylated liposomal preporučuje se uporaba rukavica, naočala i zaštitne odjeće. Ako disperzija dođe u doticaj s kožom, kožu treba odmah temeljito oprati sapunom i vodom. Ako disperzija dođe u doticaj sa sluznicama, potrebno ih je temeljito isprati vodom. Trudno osoblje ne smije rukovati lijekom ONIVYDE pegylated liposomal imajući u vidu citotoksičnu prirodu ovog lijeka.

## Priprema i primjena disperzije

ONIVYDE pegylated liposomal se isporučuje kao sterilna liposomalna disperzija u koncentraciji od 4,3 mg/ml i mora se razrijediti prije primjene koristeći iglu promjera do 21 G. Razrijedite 5%-tnom otopinom glukoze za injekciju ili 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju kako biste pripremili otopinu odgovarajuće doze lijeka ONIVYDE pegylated liposomal razrijeđenu do konačnog volumena od 500 ml. Pomiješajte razrijeđenu disperziju blagim preokretanjem. Razrijeđena disperzija je bistra do blago bijela ili blago opalescentna i bez vidljivih čestica.

ONIVYDE pegylated liposomal je potrebno primijeniti prije LV, nakon kojeg slijedi 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal se ne smije primijeniti kao bolus injekcija ili nerazrijeđena disperzija.

Tijekom pripreme infuzije moraju se slijediti aseptičke tehnike. ONIVYDE pegylated liposomal je samo za jednokratnu uporabu.

Potreban je oprez kako bi se izbjegla ekstrasvazacija, a mjesto infuzije treba pratiti radi znakova upale. Ako dođe do ekstrasvazacije, preporučuje se ispiranje mjesta 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom za injekciju natrijeva klorida i/ili sterilnom vodom, te primjena leda.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francuska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1130/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 14. listopada 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja : 16. srpnja 2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
Francuska

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

### **KUTIJA**

#### **1. NAZIV LIJEKA**

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat za disperziju za infuziju  
irinotekan

#### **2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna bočica sa 10 ml koncentrata sadrži 43 mg bezvodne slobodne baze irinotekana (u obliku irinotekansaharozasulfata u pegiliranoj liposomskoj formulaciji).

#### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari:

DSPC

kolesterol

MPEG-2000-DSPE

saharozasulfat

HEPES pufer

natrijev klorid

voda za injekcije

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

#### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za disperziju za infuziju.  
43 mg/10 ml  
1 bočica

#### **5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Samo za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.

#### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### **7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Onivyde pegylated liposomal (irinotekan) nije ekvivalentan neliposomalnim formulacijama. Ne smiju se međusobno zamjenjivati.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Citotoksično: rukovati s oprezom; posebno zbrinjavanje.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1130/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat za disperziju za infuziju  
irinotekan  
i.v. primjena nakon razrjeđivanja

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP:

**4. BROJ SERIJE**

Serija:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

43 mg/10 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat za disperziju za infuziju irinotekan

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je ONIVYDE pegylated liposomal i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ONIVYDE pegylated liposomal
3. Kako se ONIVYDE pegylated liposomal primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ONIVYDE pegylated liposomal
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je ONIVYDE pegylated liposomal i za što se koristi**

##### **Što je ONIVYDE pegylated liposomal i kako djeluje**

ONIVYDE pegylated liposomal je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar irinotekan. Djelatna tvar je čuvana u malim lipidnim (masnim) česticama koje se nazivaju liposomi.

Irinotekan spada u skupinu lijekova protiv raka pod nazivom 'inhibitori topoizomeraze'. Irinotekan blokira enzim koji se zove topoizomeraza I, koji je uključen u podjelu stanične DNA. Time se sprječava umnožavanje i rast stanica raka te one na kraju umiru.

Očekuje se da će se liposomi akumulirati unutar tumora i polako tijekom vremena ispuštati lijek, omogućujući mu time da djeluje duže.

##### **Za što se ONIVYDE pegylated liposomal koristi**

ONIVYDE pegylated liposomal se koristi za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim rakom gušterače (rak gušterače koji se već proširio drugdje u tijelu) čije je prethodno liječenje raka uključivalo lijek pod nazivom gemcitabin. ONIVYDE pegylated liposomal se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka koji se zovu 5-fluorouracil i leukovorin.

U slučaju bilo kakvih pitanja o tome kako ONIVYDE pegylated liposomal djeluje ili zašto vam je propisan ovaj lijek, obratite se svom liječniku.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ONIVYDE pegylated liposomal**

Pažljivo slijedite sve upute koje vam je dao liječnik. One se mogu razlikovati od općih informacija sadržanih u ovoj uputi.

## **Nemojte primjenjivati ONIVYDE pegylated liposomal**

- ako ste dosada imali tešku alergiju na irinotekan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako dojite

## **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite ONIVYDE pegylated liposomal

- ako ste ikada imali bilo kakve probleme s jetrom ili žuticu
- ako ste ikada imali bolest pluća ili ste prethodno primali lijekove (faktore stimulacije kolonija) za povećanje broja krvnih stanica ili ste primali terapiju zračenjem
- ako uzimate druge lijekove (pogledajte dio „Drugi lijekovi i ONIVYDE pegylated liposomal”)
- ako planirate primiti cjepivo jer se mnoga cjepiva ne smiju primiti tijekom kemoterapije
- ako ste na dijati s kontroliranim unosom natrija jer ovaj lijek sadrži natrij.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri odmah tijekom liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal:

- ako osjetite iznenadni nedostatak zraka, navale crvenila, glavobolju, kožni osip ili koprivnjaču (iznenadni osip sa svrbežom i otečenim crvenim kvržicama na koži), svrbež, oticanje oko očiju, stezanje u prsnom košu ili grlu tijekom ili ubrzo nakon infuzije
- ako osjetite vrućicu, zimicu ili druge simptome infekcije
- ako dobijete proljev s čestim tekućim stolicama i ne možete to kontrolirati nakon 12 do 24 sata liječenja (vidjeti u nastavku)
- ako osjetite nedostatak zraka ili kašljete
- ako primijetite znakove ili simptome krvnog ugruška, poput iznenadne boli i oticanja noge ili ruke, iznenadnog napada kašlja, iznenadne boli u prsnom košu ili otežanog disanja.

### Što učiniti u slučaju proljeva

Što prije nakon što dobijete prvu tekuću stolicu, počnite piti velike količine rehidracijske tekućine (npr. voda, gazirana voda, gazirana pića, juha) kako biste izbjegli gubljenje previše tekućine i soli iz tijela. Javite se odmah svom liječniku kako biste dobili odgovarajuće liječenje. Liječnik Vam može dati lijek koji sadrži loperamid kako biste započeli liječenje kod kuće, ali se on ne smije koristiti duže od 48 sati neprekidno. Ako se mekane stolice nastave, javite se svom liječniku.

### Krvne pretrage i liječnički pregledi

Prije početka liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal, Vaš liječnik će obaviti krvne pretrage (ili druge liječničke preglede) kako bi utvrdio najbolju početnu dozu za Vas. Morat ćete imati daljnje pretrage (krvi ili druge) tijekom liječenja tako da liječnik može pratiti Vaše krvne stanice i procijeniti kako reagirate na liječenje. Vaš liječnik će možda trebati prilagoditi dozu ili prekinuti Vaše liječenje.

## **Djeca i adolescenti**

Ne preporučuje se primjena lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

## **Drugi lijekovi i ONIVYDE pegylated liposomal**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno je važno da svom liječniku kažete ako ste ranije primili irinotekan u bilo kojem obliku. ONIVYDE pegylated liposomal se ne smije koristiti umjesto drugih lijekova koji sadrže irinotekan jer se ponaša drugačije kad je sadržan u liposomima nego kada se primjenjuje u slobodnom obliku.



Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste već podvrgnuti ili ste nedavno bili podvrgnuti kemoterapiji i/ili radioterapiji ili liječenju lijekom protiv gljivica flucitozinom.

Također je posebno važno da svom liječniku kažete ako uzimate sljedeće lijekove, jer oni smanjuju razinu irinotekana u Vašem tijelu:

- fenitoin, fenobarbital ili karbamazepin (lijekovi koji se koriste za liječenje konvulzija i padova)
- rifampicin i rifabutin (lijekovi koji se primjenjuju za liječenje tuberkuloze)
- gospina trava (lijek na biljnoj bazi koji se primjenjuje za liječenje depresije i lošeg raspoloženja)

Posebno je važno da svom liječniku kažete ako uzimate sljedeće lijekove, jer oni povećavaju razinu irinotekana u Vašem tijelu:

- ketokonazol, itrakonazol ili vorikonazol (lijekovi koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih infekcija)
- klaritromicin (antibiotik koji se primjenjuje za liječenje bakterijskih infekcija)
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, atazanavir (lijekovi protiv HIV infekcije)
- regorafenib (lijek koji se primjenjuje za liječenje određene vrste raka)
- telaprevir (lijek koji se primjenjuje za liječenje bolesti jetre koja se zove hepatitis C)
- nefazodon (lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije i lošeg raspoloženja)
- gemfibrozil (lijek koji se primjenjuje za liječenje visokih razina masnoće u krvi)

### **ONIVYDE pegylated liposomal s hranom i pićem**

Izbjegavajte jesti grejp i piti sok od grejpa dok primete ONIVYDE pegylated liposomal jer to može povećati razinu irinotekana u Vašem tijelu.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

ONIVYDE pegylated liposomal ne smijete primiti ako ste trudni jer može naškoditi bebi. Obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni. Obratite se svom liječniku za savjet ako planirate imati dijete. Ako primete ONIVYDE pegylated liposomal ne biste smjeli doći mjesec dana nakon zadnje doze.

Prije uzimanja ovog lijeka razgovarajte sa svojim liječnikom o mogućem riziku s ovim lijekom i opcijama koje mogu sačuvati Vašu sposobnost da imate djecu.

Tijekom liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal i sedam mjeseci nakon toga trebate odabrati učinkovitu metodu kontrole začeca koja Vam odgovara kako biste u tom razdoblju spriječili trudnoću. Muškarci trebaju koristiti kondome tijekom liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal i 4 mjeseca nakon liječenja.

Obavijestite svog liječnika ako dojite. ONIVYDE pegylated liposomal ne smijete primiti ako dojite jer može biti štetno za Vašu bebu.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

ONIVYDE pegylated liposomal može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (jer možete biti pospani, ošamućeni i iscrpljeni s primjenom lijeka ONIVYDE pegylated liposomal). Trebate izbjegavati upravljanje vozilima, rad sa strojevima ili obavljanje drugih zadataka koji trebaju punu pozornost ako se osjećate pospano, ošamućeno i iscrpljeno.

### **ONIVYDE pegylated liposomal sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži 33,1 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u svakoj bočici. To je ekvivalentno 1,65% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija u prehrani za odraslu osobu.

### 3. Kako se ONIVYDE pegylated liposomal primjenjuje

ONIVYDE pegylated liposomal smije dati samo zdravstveni radnik obučen za davanje lijekova protiv raka

Pažljivo slijedite sve upute koje Vam je dao liječnik ili medicinska sestra.

Vaš liječnik će odlučiti koju dozu lijeka ćete primiti.

ONIVYDE pegylated liposomal se daje kao kapanje (infuzija) u venu, koje traje najmanje 90 minuta i treba se dati kao jedna doza.

Nakon što ste primili ONIVYDE pegylated liposomal, primit ćete druga dva lijeka, leukovorin i 5-fluorouracil.

Liječenje će se ponoviti svaka dva tjedna.

U nekim slučajevima mogu biti potrebne manje doze ili duži intervali doziranja.

Možete primiti premedikaciju protiv mučnine i povraćanja. Ako ste doživjeli znojenje, grčeve u truhu i salivaciju (slinjenje) zajedno s ranim čestim i tekućim stolicama u prethodnim liječenjima lijekom ONIVYDE pegylated liposomal, možete primiti dodatne lijekove prije no što primite ONIVYDE pegylated liposomal kako bi se to spriječilo ili smanjilo u sljedećim ciklusima liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Važno je da ste svjesni kakve te nuspojave mogu biti.

Vaš liječnik može propisati i druge lijekove koji će vam pomoći kontrolirati nuspojave.

**Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru o bilo kojoj od sljedećih ozbiljnih nuspojava:**

- ako osjetite oticanje ispod kože (angioedem) i/ili simptome mogućih anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija poput iznenadnog nedostatka zraka, navala crvenila, mučnine, glavobolje, kožnog osipa ili koprivnjače (iznenadni osip sa svrbežom i otečenim crvenim kvržicama na koži), svrbeža, oticanja oko očiju, stezanja u prsnom košu ili grlu tijekom ili ubrzo nakon infuzije. Teške alergijske reakcije mogu biti životno ugrožavajuće. Infuzija će se možda morati prekinuti, a Vas će morati liječiti ili promatrati radi nuspojava.
- ako dobijete vrućicu, zimicu ili druge znakove infekcije (jer za to može biti potrebno hitno liječenje)
- ako imate teški i uporan proljev (tekuća i česta stolica) — pogledajte dio 2

**Mogu se pojaviti i sljedeće nuspojave:**

**Vrlo često** (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Niske razine bijelih krvnih stanica (neutropenija i leukopenija), niske razine crvenih krvnih stanica (anemija)
- Niska razina trombocita (trombocitopenija)
- Proljev (mekane ili vodenaste i česte stolice)
- Mučnina i povraćanje
- Bolovi u području trbuha i crijeva
- Bolna usta
- Gubitak težine
- Gubitak apetita
- Gubitak tjelesne tekućine (dehidracija)

- Niska razina soli (elektrolita) u tijelu (npr. kalija, magnezija)
- Neuobičajen gubitak kose
- Umor
- Omaglica
- Oticanje i zadržavanje tekućine u mekim tkivima (periferni edem)
- Bol i oticanje sluznice probavnog trakta (upala sluznice)
- Vrućica
- Opća slabost

**Često** (može se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- Zimica
- Infekcije, na primjer gljivične infekcije u ustima (oralna kandidijaza), vrućica s niskim brojem bijelih krvnih stanica (febrilna neutropenija), infekcije vezane uz primjenu lijeka u venu
- Upala želuca i crijeva (gastroenteritis)
- Sustavna upala tijela uzrokovana infekcijom (sepsa)
- Potencijalno opasne po život komplikacije upale cijelog tijela (septički šok)
- Infekcija pluća (pneumonija)
- Niska razina podtipa bijelih krvnih stanica koje se zovu limfociti i koji imaju važnu funkciju za imunološki sustav (limfopenija)
- Smanjenje razine nekih soli (elektrolita) u tijelu (npr. fosfata, natrija)
- Nizak šećer u krvi (hipoglikemija)
- Nesanica
- Loš okus u ustima
- Sindrom koji se zove kolinergički sindrom sa znojenjem, salivacijom (slinjenjem) i grčevima u trbuhu
- Nizak krvni tlak (hipotenzija)
- Stvaranje krvnog ugruška u dubokoj veni (duboka venska tromboza) ili blokada glavne plućne arterije ili jedne od njezinih grana (plućna embolija), ili blokada zbog krvnog ugruška negdje drugdje u krvotoku (embolija)
- Oštećenje glasa, promukao ili pretjerano zadihan glas
- Nedostatak zraka
- Upala u crijevima
- Hemoroidi
- Povišeni enzimi jetre (alanin aminotransferaza ili aspartat aminotransferaza) u laboratorijskim pretragama krvi
- Povišene razine bilirubina (narančasto-žuti pigment, nusproizvod normalnog raspada crvenih krvnih stanica) u drugim laboratorijskim mjerenjima vezanim za funkciju jetre
- Povećanje ostalih laboratorijskih mjerenja (povećan međunarodni normalizirani omjer) u vezi s djelovanjem sustava za zgrušavanje krvi
- Abnormalno niska razina albumina u krvi (glavni protein u tijelu)
- Svrbež
- Iznenadni problemi s funkcijom bubrega što može dovesti do naglog pogoršanja ili gubitka funkcije bubrega
- Abnormalna reakcija na infuziju koja uzrokuje simptome kao što su nedostatak zraka, navale crvenila, glavobolja, stezanje u prsnom košu ili grlu
- Abnormalno zadržavanje tekućine u tijelu što uzrokuje oticanje u zahvaćenom tkivu (edem)

**Manje često** (može se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- Sustavna upala tijela izazvana infekcijom žučnog mjehura i žučnih putova (bilijarna sepsa)
- Alergijska reakcija na ONIVYDE pegylated liposomal (djelatnu tvar ili pomoćne tvari)
- Smanjena raspoloživost kisika u tjelesnim tkivima
- Upala jednjaka (cijevi kroz koju prolazi hrana do želuca)
- Stvaranje ili prisutnost krvnog ugruška u krvnoj žili – veni ili arteriji (tromboza)
- Upala sluznice rektuma (kraj debelog crijeva)
- Koprivnjača (natečene crvene kvržice)
- Kožni osip

- Vrsta osipa kojeg karakterizira pojava plosnatog, crvenog područja na koži prekrivenog kvržicama (makulopapularni osip)
- Promjena u boji noktiju

#### **Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**

- Crvenilo kože

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati ONIVYDE pegylated liposomal**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što se koncentrat razrijedi za infuziju 5%-tnom otopinom glukoze za injekciju ili 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju, disperziju treba koristiti što je prije moguće, ali se može čuvati na sobnoj temperaturi (15°C do 25°C) do najviše 6 sati. Razrijeđena disperzija za infuziju može se čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C) ne duže od 24 sata prije uporabe. Mora biti zaštićena od svjetlosti i ne smije se zamrzavati.

Nikada nemojte ovaj lijek bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

### **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

#### **Što ONIVYDE pegylated liposomal sadrži**

- Djelatna tvar je irinotekan. Jedna bočica sa 10 ml koncentrata sadrži 43 mg bezvodne slobodne baze irinotekana (u obliku irinotekansaharozasulfata u pegiliranoj liposomskoj formulaciji).
- Drugi sastojci su: 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC); kolesterol, N-(karbonil-metoksipolietilenglikol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin (MPEG-2000-DSPE); saharozaoktasulfat; 2-[4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il]jetansulfonatna kiselina (HEPES pufer); natrijev klorid i voda za injekcije. ONIVYDE pegylated liposomal sadrži natrij, ako ste na dijete s kontroliranim unosom natrija, vidjeti dio 2.

#### **Kako ONIVYDE pegylated liposomal izgleda i sadržaj pakiranja**

ONIVYDE pegylated liposomal se isporučuje kao bijela do blago žuta neprozirna izotonična liposomalna disperzija u staklenoj bočici.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu sa 10 ml koncentrata.

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francuska

**Proizvođač**

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

**България**

Сервие Медикал ЕООД  
Тел.: +359 2 921 57 00

**Česká republika**

Servier s.r.o.  
Tel: +420 222 118 111

**Danmark**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Deutschland**

Servier Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 57095 01

**Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel:+ 372 664 5040

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 210 939 1000

**España**

Laboratorios Servier S.L.  
Tel: + 34 91 748 96 30

**France**

Les Laboratoires Servier  
Tél: + 33 (0)1 55 72 60 00

**Hrvatska**

Servier Pharma, d. o. o.  
Tel: + 385 (0)1 3016 222

**Ireland**

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.  
Tel: + 353 (0)1 663 8110

**Lietuva**

UAB "SERVIER PHARMA"  
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

**Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tel: +32 (0)2 529 43 11

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Servier Nederland Farma B.V.  
Tel: + 31 (0)71 5246700

**Norge**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Österreich**

Servier Austria GmbH  
Tel: +43 (1) 524 39 99

**Polska**

Servier Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 (0) 22 594 90 00

**Portugal**

Servier Portugal, Lda  
Tel: + 351 21 312 20 00

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: + 4 021 528 52 80

**Slovenija**

Servier Pharma d. o. o.  
Tel: + 386 (0)1 563 48 11

**Ísland**

Servier Laboratories  
c/o Icepharma hf  
Sími: + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Servier Slovensko spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 5920 41 11

**Italia**

Servier Italia S.p.A.  
Tel: + 39 (06) 669081

**Suomi/Finland**

Servier Finland Oy  
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

**Κύπρος**

CA Papaellinas Ltd.  
Τηλ: + 357 22 741 741

**Sverige**

Servier Sverige AB  
Tel : +46 (0)8 522 508 00

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: + 371 67502039

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Servier Laboratories (Ireland) Ltd  
Tel: +44 (0)1753 666409

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:****Kako pripremiti i primijeniti ONIVYDE pegylated liposomal**

- ONIVYDE pegylated liposomal se isporučuje kao sterilna liposomalna disperzija u koncentraciji od 4,3 mg/ml i mora se razrijediti prije primjene koristeći iglu promjera do 21 G. Razrijedite 5%-tnom otopinom glukoze za injekciju ili 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju kako biste pripremili otopinu odgovarajuće doze lijeka ONIVYDE pegylated liposomal razrijeđenu do konačnog volumena od 500 ml. Pomiješajte razrijeđenu disperziju blagim preokretanjem.
- ONIVYDE pegylated liposomal je potrebno primijeniti prije leukovorina, nakon kojeg slijedi 5-fluorouracil. ONIVYDE pegylated liposomal se ne smije primijeniti kao bolus injekcija ili nerazrijeđena disperzija.
- Tijekom pripreme infuzije moraju se slijediti aseptičke tehnike. ONIVYDE pegylated liposomal je samo za jednokratnu primjenu.
- S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno upotrijebiti što prije nakon razrjeđivanja. Razrijeđena disperzija za infuziju može se čuvati na sobnoj temperaturi (15°C do 25°C) do najviše 6 sati ili u hladnjaku (2°C - 8°C) ne duže od 24 sata prije uporabe. Mora biti zaštićena od svjetlosti i ne smije se zamrzavati.
- Potreban je oprez kako bi se izbjegla ekstravazacija, a mjesto infuzije treba pratiti radi znakova upale. Ako dođe do ekstravazacije, preporučuje se ispiranje mjesta 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom za injekciju natrijeva klorida i/ili sterilnom vodom, te primjena leda.

**Kako rukovati i zbrinuti ONIVYDE pegylated liposomal**

- ONIVYDE pegylated liposomal je citotoksični lijek s kojim je potrebno oprezno rukovati. Pri rukovanju i primjeni lijeka ONIVYDE pegylated liposomal preporučuje se uporaba rukavica, naočala i zaštitne odjeće. Ako disperzija dođe u doticaj s kožom, kožu treba odmah temeljito oprati sapunom i vodom. Ako disperzija dođe u doticaj sa sluznicama, potrebno ih je temeljito isprati vodom. Trudno osoblje ne smije rukovati lijekom ONIVYDE pegylated liposomal imajući u vidu citotoksičnu prirodu ovog lijeka.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.



**PRILOG IV.**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA  
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**



## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za irinotekan (liposomalne formulacije), znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o reakcijama preosjetljivosti: angioedem i anafilaktička/anafilaktoidna reakcija i kožne reakcije (osip, urtikarija, eritem i pruritus) iz kliničkih ispitivanja, literature te spontanijih prijava i s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročno-posljedična veza između irinotekana (liposomalne formulacije) i takvih reakcija barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže irinotekan (liposomalne formulacije) treba u skladu s tim izmijeniti.

S obzirom na dostupne podatke o interakcijama između lijekova s flucitozinom kao predlijekom za 5-fluorouracil iz literature i s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra interakciju između irinotekana (liposomalne formulacije) i flucitozina barem razumno mogućnošću. PRAC je zaključio da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže irinotekan (liposomalne formulacije) treba u skladu s tim izmijeniti.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za irinotekan (liposomalne formulacije), CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) irinotekan (liposomalne formulacije) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.