

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml infusioonidispersiooni kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 10 ml viaal kontsentraati sisaldab 43 mg irinotekaani veevaba alust (irinotekaansahharosofaadi soolana pegüleeritud liposomaalses ravimvormis).

Üks ml kontsentraati sisaldab 4,3 mg irinotekaani veevaba alust (irinotekaansahharosofaadi soolana pegüleeritud liposomaalses ravimvormis).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

üks ml kontsentraati sisaldab 0,144 mmol (3,31 mg) naatriumit.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersiooni kontsentraat.

Valge kuni kollakas läbipaistmatu isotooniline liposomaalne dispersioon.

Kontsentraadi pH on 7,2 ja osmolaalsus 295 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Pankrease metastaatilise adenokartsinoomi esmavaliku ravi koos oksaliplatiini, 5-fluorouratsiili (5-FU) ja leukovoriiniga (LV).
- Pankrease metastaatilise adenokartsinoomi ravi koos 5-FU ja LV-ga täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on gemtsitabiinipõhise ravi foonil progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

ONIVYDE pegylated liposomal'i tohivad patsientidele välja kirjutada ja manustada vaid tervishoiutöötajad, kellel on vähivastaste ravimite kasutamise kogemus.

ONIVYDE pegylated liposomal'i ei ole ekvivalentne mitteliposomaalsete irinotekaani ravimvormidega ja neid ei tohi üksteisega asendada.

Annustamine

ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi manustada ainsa ravimina ning ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või kui patsient ravimit enam ei talu.

ONIVYDE pegylated liposomal koos oksaliplatiini, 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

ONIVYDE pegylated liposomal'i, oksaliplatiini, LV-d ja 5-FU-d tuleb manustada üksteise järel.

ONIVYDE pegylated liposomal'i soovituslik annus ja annustamisskeem on 50 mg/m² intravenoosselt 90 minuti jooksul, millele järgneb oksaliplatiin 60 mg/m² intravenoosselt 120 minuti jooksul, millele järgneb LV 400 mg/m² intravenoosselt 30 minuti jooksul, millele järgneb 5-FU

2400 mg/m² intravenoosselt 46 tunni jooksul. Seda raviskeemi tuleb manustada iga 2 nädala järel.

Talumatus korral võib ravi oksaliplatiiniga katkestada ning jätkata ravi ONIVYDE pegylated liposomal'i + 5-FU/LV kombinatsiooniga.

ONIVYDE pegylated liposomal'i soovitatav algannus patsientidel, kes on teadaolevalt homosügootsed UGT1A1*28 alleeli suhtes, ei muutu ning jääb 50 mg/m² manustatuna intravenoosselt 90 minuti jooksul (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

ONIVYDE pegylated liposomal koos 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

ONIVYDE pegylated liposomal'i, leukovoriini ja 5-fluorouratsiili tuleb manustada üksteise järel. ONIVYDE pegylated liposomal'i soovituslik annus ja annustamisskeem on 70 mg/m² intravenoosselt 90 minuti jooksul, millele järgneb LV 400 mg/m² intravenoosselt 30 minuti jooksul, millele järgneb 5-FU 2400 mg/m² intravenoosselt 46 tunni jooksul, manustatuna iga 2 nädala järel. ONIVYDE pegylated liposomal'i vähendatud algannust 50 mg/m² tuleb kaaluda patsientidel, kes on teadaolevalt homosügootsed UGT1A1*28 alleeli suhtes (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Kui seda talutakse, tuleb järgmiste tsüklite ajal kaaluda ONIVYDE pegylated liposomal'i annuse suurendamist annuseni 70 mg/m².

Premedikatsioon

Patsientidele soovitatakse manustada premedikatsioonina deksametasooni (või ekvivalentset kortikosteroidi) standardannustes koos 5-HT₃ antagonistiga (või muu antiemeetikumiga) vähemalt 30 minutit enne ONIVYDE pegylated liposomal'i infusiooni.

Annuse reguleerimine

Kõik annuse muudatused peavad põhinema halvimal varasemal toksilisusel. LV annus ei vaja reguleerimist.

ONIVYDE pegylated liposomal koos oksaliplatiini, 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

Tabel 1. ONIVYDE pegylated liposomal + oksaliplatiini/5-FU/LV annuse soovituslik muutmine

Toksilisuse aste (väärtus) NCI CTCAE[†] järgi	ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatiin /5-FU kohandamine	
Hematoloogiline toksilisus		
<u>Neutropeenia</u>	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne, kui neutrofiilide absoluutarv on ≥ 2000 rakku / mm ³ kohta (2×10 ⁹ /l)	
3. aste või 4. aste (< 1000/mm ³) või neutropeeniline palavik	Esimene esinemiskord	Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 80%-ni algannusest. Vähendada oksaliplatiini ja 5-FU annust 20% võrra.
	Teine esinemiskord	Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 65%-ni algannusest. Vähendada oksaliplatiini ja 5-FU annust täiendavalt 15% võrra.
	Kolmas esinemiskord	Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 50%-ni algannusest. Vähendada oksaliplatiini ja 5-FU annust täiendavalt 15% võrra.
	Neljas esinemiskord	Lõpetada ravi

Toksilisuse aste (väärtus) NCI CTCAE[†] järgi	ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatiin /5-FU kohandamine	
<u>Trombotsütopeenia</u> <u>Leukopeenia</u>	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne, kui trombotsüütide arv on ≥ 100 000 trombotsüüti / mm ³ kohta (100x10 ⁹ /l). Annuse muutmine leukopeenia ja trombotsütopeenia korral põhineb NCI CTCAE toksilisuse astmetel ja on sama, nagu soovitatud eespool neutropeenia korral.	
Mittehematoloogilised toksilisused*		
<u>Kõhulahtisus</u>	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne kõhulahtisuse lahenemist ≤ 1. astmeni (ravieelse roojamissagedusega võrreldes enam kui 2...3 roojamiskorda ööpäevas).	
2. aste	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne kõhulahtisuse lahenemist ≤ 1. astmeni (ravieelse roojamissagedusega võrreldes enam kui 2...3 roojamiskorda ööpäevas).	
3. või 4. aste	Esimene esinemiskord	Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 80%-ni algannusest. Vähendage oksaliplatiini ja 5-FU annust 20% võrra.
	Teine esinemiskord	Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 65%-ni algannusest. Vähendada oksaliplatiini ja 5-FU annust täiendavalt 15% võrra.
	Kolmas esinemiskord	Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 50%-ni algannusest. Vähendada oksaliplatiini ja 5-FU annust täiendavalt 15% võrra.
	Neljas esinemiskord	Lõpetada ravi
<u>Kõik teised toksilisused*</u> 3. või 4. aste	Esimene esinemiskord	Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 80%-ni algannusest. Vähendada oksaliplatiini ja 5-FU annust 20% võrra.
	Teine esinemiskord	Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 65%-ni algannusest. Vähendada oksaliplatiini ja 5-FU annust täiendavalt 15% võrra.
	Kolmas esinemiskord	Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 50%-ni algannusest. Vähendada oksaliplatiini ja 5-FU annust täiendavalt 15% võrra.
	Neljas esinemiskord	Lõpetada ravi
3. ja kõrgema astme iiveldus/oksendamine	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne iivelduse/oksendamise lahenemist ≤ 1. astmeni või ravieelse tasemeni.	
<u>Käe-jala sündroom: 3. või 4 aste</u>	Esimene esinemiskord	Lõpetada ravi

Toksilisuse aste (väärtus) NCI CTCAE[†] järgi	ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatiin /5-FU kohandamine	
<u>Mistahes neurotserebellaarne toksilisus või kõrgema kui 2. astme kardiaalne toksilisus</u>	Esimene esinemiskord	Lõpetada ravi
<u>Anafülaktiline reaktsioon</u>	Esimene esinemiskord	Lõpetada ravi
<u>Interstitsiaalne kopsuhaigus</u>	Esimene esinemiskord	Lõpetada ravi

* Välja on jäetud asteenia ja anoreksia;

† NCI CTCAE = USA riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid, kehtiv versioon

Patsientidel, kes on teadaolevalt homosügootid UGT1A1*28 suhtes, tuleb ravi ONIVYDE pegylated liposomal'iga alustada sama annusega, samuti kohalduvad samad annuse vähendamise nõuded.

ONIVYDE pegylated liposomal koos 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

Patsientide korral, kes alustavad ravi 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal'iga ega suurenda annust 70 mg/m²-ni, soovitatakse annust esimene kord vähendada 43 mg/m²-ni ja teine kord 35 mg/m²-ni. Patsiendid, kelle annust peab veelgi vähendama, peavad ravi lõpetama.

Patsientidel, kes on teadaolevalt homosügootid UGT1A1*28 suhtes ja kellel ei teki ravi esimese tsükli ajal ravimiga seotud toksilisust (vähendatud annusega 50 mg/m²), võib individuaalse patsiendi ravitaluvust arvestades järgmiste tsüklite ajal ONIVYDE pegylated liposomal'i annust suurendada kuni 70 mg/m²-ni.

Tabel 2. ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV annuse soovituslik muutmine 3.–4. astme toksilisuse korral patsientidel, kes pole homosügootid UGT1A1*28 suhtes

Toksilisuse aste (väärtus) NCI CTCAE¹ järgi	ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU reguleerimine (patsientidel, kes pole homosügootid UGT1A1*28 suhtes)	
Hematoloogiline toksilisus		
<u>Neutropeenia</u>	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne, kui neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1500 rakku / mm ³ kohta	
3. aste või 4. aste (< 1000/mm³) või <u>neutropeeniline palavik</u>	<i>Esimene esinemiskord</i>	Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 50 mg/m ² -ni Vähendada 5-FU annust 25% võrra (1800 mg/m ² -ni).
	<i>Teine esinemiskord</i>	Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 43 mg/m ² -ni Vähendada 5-FU annust veel 25% võrra (1350 mg/m ² -ni).
	<i>Kolmas esinemiskord</i>	Lõpetada ravi

Toksilisuse aste (väärtus) NCI CTCAE¹ järgi	ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU reguleerimine (patsientidel, kes pole homosügootid UGT1A1*28 suhtes)	
<u>Trombotsütopeenia</u> <u>Leukopeenia</u>	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne, kui trombotsüütide arv on ≥ 100 000 trombotsüüti / mm ³ kohta Annuse muutmine leukopeenia ja trombotsütopeenia korral põhineb NCI CTCAE toksilisuse astmetel ja on sama, nagu eespool soovitatud neutropeenia korral.	
Mittehematoloogiline toksilisus²		
<u>Kõhulahtisus</u>	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne kõhulahtisuse lahenemist ≤ 1. astmeni (ravieelse roojamissagedusega võrreldes enam kui 2...3 roojamiskorda ööpäevas).	
2. aste	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne kõhulahtisuse lahenemist ≤ 1. astmeni (ravieelse roojamissagedusega võrreldes enam kui 2...3 roojamiskorda ööpäevas).	
3. või 4. aste	<i>Esimene esinemiskord</i>	Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 50 mg/m ² -ni Vähendada 5-FU annust 25% võrra (1800 mg/m ² -ni)
	<i>Teine esinemiskord</i>	Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 43 mg/m ² -ni Vähendada 5-FU annust veel 25% võrra (1350 mg/m ² -ni)
	<i>Kolmas esinemiskord</i>	Lõpetada ravi
<u>Iiveldus/oksendamine</u>	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne iivelduse/oksendamise lahenemist ≤ 1. astmeni või ravieelse tasemeni.	
3. või 4. aste <i>(antiemeetilise ravi foonil)</i>	<i>Esimene esinemiskord</i>	Optimeerida antiemeetilist ravi Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 50 mg/m ² -ni
	<i>Teine esinemiskord</i>	Optimeerida antiemeetilist ravi Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 43 mg/m ² -ni
	<i>Kolmas esinemiskord</i>	Lõpetada ravi
<u>Maksa-, neeru-, hingamisteede või muu² toksilisus</u> 3. või 4. aste	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne kõrvaltoime lahenemist ≤ 1. astmeni.	
	<i>Esimene esinemiskord</i>	Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 50 mg/m ² -ni Vähendada 5-FU annust 25% võrra (1800 mg/m ² -ni)
	<i>Teine esinemiskord</i>	Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 43 mg/m ² -ni Vähendada 5-FU annust veel 25% võrra (1350 mg/m ² -ni)
	<i>Kolmas esinemiskord</i>	Lõpetada ravi
Anafülaktiline reaktsioon	<i>Esimene esinemiskord</i>	Lõpetada ravi

Toksilisuse aste (väärtus) NCI CTCAE¹ järgi	ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU reguleerimine (patsientidel, kes pole homosügootid UGT1A1*28 suhtes)	
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Esimene esinemiskord	Lõpetada ravi

¹ NCI CTCAE = USA riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid, kehtiv versioon

² Välja on jäetud asteenia ja anoreksia; asteenia ja 3. astme anoreksia korral ei ole annuse reguleerimine vajalik.

Tabel 3. ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV annuse soovituslik muutmine 3.–4. astme toksilisuse korral patsientidel, kes on homosügootid UGT1A1*28 suhtes

Toksilisuse aste (väärtus) NCI CTCAE¹ järgi	ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU reguleerimine (patsientidel, kes on homosügootid UGT1A1*28 suhtes ilma eelmise suurendamiseta³ annuseni 70 mg/m²)	
Kõrvaltoimed² 3. aste või 4. aste	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne kõrvaltoime lahenemist ≤ 1 . astmeni.	
	Esimene esinemiskord	Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 43 mg/m ² -ni 5-FU annuse muudatus, nagu on näidatud tabelis 2
	Teine esinemiskord	Vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 35 mg/m ² -ni 5-FU annuse muudatus, nagu on näidatud tabelis 2
	Kolmas esinemiskord	Lõpetage ravi
Anafülaktiline reaktsioon	Esimene esinemiskord	Lõpetada ravi
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Esimene esinemiskord	Lõpetada ravi

¹ NCI CTCAE = USA riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid, kehtiv versioon

² Välja on jäetud asteenia ja anoreksia; asteenia ja 3. astme anoreksia korral ei ole annuse reguleerimine vajalik.

³ Kui järgmiste tsükli ajal on ravimitaluvus hea ja ONIVYDE pegylated liposomal'i annust suurendatakse kuni 70 mg/m²-ni, tuleb soovituslike annuste kohandamisel järgida tabelit 2.

Patsientide erirühmad

Maksapuudulikkus

ONIVYDE pegylated liposomal'iga ei ole läbi viidud spetsiaalset maksapuudulikkuse hindamise uuringut. ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutamist tuleb vältida patsientidel, kelle bilirubiini tase on $> 2,0$ mg/dl või kelle aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) jaalaniini aminotransferaasi (ALAT) väärtused on $> 2,5$ korda üle normi ülempiiri (ULN) või > 5 korda üle normi ülempiiri, kui patsiendil on maksametastaasid (vt lõik 4.4).

Neerupuudulikkus

ONIVYDE pegylated liposomal'iga ei ole läbi viidud spetsiaalset neerupuudulikkuse hindamise uuringut. Kerge kuni keskmise neerupuudulikkusega patsientidel pole annuse reguleerimine vajalik (vt lõik 4.4 ja 5.2). ONIVYDE pegylated liposomal'i ei soovitata kasutada raske neerupuudulikkusega (CLcr < 30 ml/min) patsientidel.

Eakad patsiendid

Nelikümmend üheksa protsenti (49,6%) NAPOLI-3 ja nelikümmend üks protsenti (41%) NAPOLI-1 uuringutes ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravitud patsientidest olid ≥ 65 aasta vanused. Annuse reguleerimine pole vajalik.

Lapsed

ONIVYDE pegylated liposomal'i ohutus ja efektiivsus ≤ 18 -aastastel lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

ONIVYDE pegylated liposomal on mõeldud intravenoosseks kasutamiseks. Kontsentraati tuleb enne manustamist lahjendada ja ravim tuleb manustada ühe intravenoosse infusioonina 90 minuti jooksul. Lisateavet vt lõik 6.6.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

ONIVYDE pegylated liposomal on tsütotoksiline ravimpreparaat. ONIVYDE pegylated liposomal käsitlemise ja manustamise ajal soovitatakse kasutada kaitsekindaid, -prille ja -riietust. Rasedad töötajad ei tohi ONIVYDE pegylated liposomal'i käsitseda.

4.3 Vastunäidustused

Anamneesis raske ülitundlikkus irinotekaani või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

Rinnaga toitmine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

ONIVYDE pegylated liposomal on irinotekaani liposomaalne ravimvorm, mille farmakokineetilised omadused erinevad mitteliposomaalse irinotekaani omadest. Annuste kontsentratsioon ja tugevus on mitteliposomaalsete irinotekaanide omast erinev.

ONIVYDE pegylated liposomal ei ole ekvivalentne teiste mitteliposomaalsete irinotekaani ravimvormidega ja neid ei tohi üksteisega asendada.

Mitteliposomaalse irinotekaaniga varem kokku puutunud piiratud arvul patsientidel ei ole ONIVYDE pegylated liposomal'i eelist näidatud.

Müelosupressioon/neutropeenia

Ravi ajal ONIVYDE pegylated liposomal'iga tuleb jälgida täielikku verepilti. Patsiendid peavad olema teadlikud neutropeenia ohust ja palaviku tekkimise tähendusest. Febriilse neutropeenia (kehatemperatuuriga $> 38^{\circ}\text{C}$ ja neutrofiilide arvuga ≤ 1000 rakku/ mm^3) korral vajab patsient kohest haiglaravi intravenoossete laia toimespektriga antibiootikumidega. ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravitud pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsientidel on täheldatud neutropeenilise palavikuga sepsist, millele järgneb septiline šokk ja surmlõpe.

Raskete hematoloogiliste kõrvaltoimetega patsientidel soovitatakse annust vähendada või ravi katkestada (vt lõik 4.2). Raske lümfopuudulikkusega patsiente ei tohi ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravida.

Varasem kõhupiirkonna kiiritusravi suurendab raske neutropeenia ja febriilse neutropeenia riski pärast ravi ONIVYDE pegylated liposomal'iga. Varem kõhupiirkonna kiiritusravi saanud patsientide verepilti soovitatakse hoolikalt jälgida ja kaaluda tuleb müeloidsete kasvufaktorite kasutamist. Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kes saavad ONIVYDE pegylated liposomal'i kiiritusravi ajal.

Bilirubiini puuduliku glükuronisatsiooni, näiteks Gilberti sündroomiga patsientidel võib ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi ajal olla suurem müelosupressiooni risk.

Immunosuppressiivne toime ja vaktsiinid

Elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamine patsientidel, kelle immuunsüsteem on kemoterapeutiliste ravimite, sealhulgas ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutamise tagajärjel nõrgestatud, võib viia tõsise või surmaga lõppeva infektsioonini; seetõttu tuleb vältida elusvaktsiinidega vaktsineerimist. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine tohib manustada; samas võib organismi reaktsioon sellistele vaktsiinidele olla nõrgem.

Koostoimed tugevate CYP3A4 indutseerijatega

ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi manustada koos tugevate CYP3A4-ensüümi indutseerijate, nagu antikonvulsantide (fenütoiin, fenobarbitaal või karbamasepiin), rifampiini, rifabutiini ja naistepunaga, kui on võimalik kasutada alternatiivset ravi. Sobivat algannust selliseid antikonvulsante või muid tugevaid indutseerijaid võtvatel patsientidel ei ole kindlaks määratud. Kaaluda tuleb nende ravimite asendamist mitteensüümindutseerivate ravimitega vähemalt 2 nädalat enne ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi alustamist (vt lõik 4.5).

Koostoimed tugevate CYP3A4 inhibiitorite või tugevate UGT1A1 inhibiitoritega

ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi manustada koos tugevate CYP3A4-ensüümi inhibiitoritega (nt greibimahl, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, lopinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telapreviir, vorikonasool). Tugevate CYP3A4 inhibiitorite manustamine tuleb lõpetada vähemalt 1 nädal enne ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi alustamist.

ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi manustada koos tugevate UGT1A inhibiitoritega (nt atasanaviir, gemfibrosiil, indinaviir), kui on võimalik kasutada alternatiivset ravi.

Kõhulahtisus

ONIVYDE pegylated liposomal võib põhjustada rasket ja eluohtlikku kõhulahtisust. ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi manustada sooleobstruktsiooniga ja kroonilise põletikulise soolehaigusega patsientidele.

Kõhulahtisus võib olla varane (teke $\leq$ 24 tundi pärast ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi alustamist) või hiline ($>$ 24 tundi) (vt lõik 4.8).

Kui see pole vastunäidustatud, tuleb varatekkelise kõhulahtisusega või kolinergiliste sümptomitega patsientidel kasutada profülaktilist või terapeutilist atropiini. Patsiente tuleb teavitada hilistekkelise kõhulahtisuse riskist, mis võib olla organismi nõrgestav ja harvadel juhtudel eluohtlik, kuna püsiv vedel või vesine roe võib viia dehüdratsiooni, elektrolüütide tasakaaluhäire, koliidi, seedetrakti haavandumise, infektsiooni või sepsiseni.

Kohe pärast esimest vedelat väljaheidet peab patsient alustama suure koguse elektrolüüte sisaldava vedeliku joomist. Hilise kõhulahtisuse ravi alustamiseks peab patsientidel vajadusel olema kättesaadav loperamiid (või samaväärne ravim). Ravi loperamiidiga tuleb alustada kohe, kui tekib esimene halvasti formeerunud või vedel väljaheide või kui roojamine muutub tavapärasest sagedamaks (maksimaalselt 16 mg ööpäevas). Loperamiidi tuleb manustada seni, kuni patsiendil ei ole vähemalt 12 tundi esinenud kõhulahtisust. Raske kõhulahtisuse vältimiseks katkestada laktoosi sisaldavate toodete tarbimine, säilitada hüdratsioon ja järgida madala rasvasisaldusega dieeti.

Kui kõhulahtisus püsib pärast seda, kui patsient on 24 tundi loperamiidi saanud, tuleb kaaluda toetavat ravi suukaudse antibiootikumiga (nt fluorokinolooniga 7 päeva jooksul). Paralüütilise iileuse riski tõttu ei tohi loperamiidi kasutada enam kui 48 tundi järjest. Kui kõhulahtisus püsib üle 48 tunni, lõpetage loperamiidi manustamine, jälgige elektrolüütide taset ja manustage elektrolüüte sisaldavaid vedelikke ning jätkake toetava antibiootikumraviga, kuni kaasuvad sümptomid lahenevad.

Uut ravitsükli ei tohi alustada enne kuni kõhulahtisus laheneb $\leq$ 1. astmeni (ravieelse roojamissagedusega võrreldes enam kui 2...3 roojamiskorda päevas).

3. või 4. astme kõhulahtisusele järgnevat ONIVYDE pegylated liposomal'i annust tuleb vähendada (vt lõik 4.2).

Kolinergilised reaktsioonid

Varatekkelise kõhulahtisusega võivad kaasned kolinergilised sümptomid, nagu riniit, suurenenud süljeeritus, õhetus, diafoores, bradükardia, mioos ja hüperperistaltika. Kolinergiliste sümptomite korral tuleb kasutada atropiini.

Ülitundlikkusreaktsioon sealhulgas ägeda infusioonireaktsiooniga seotud reaktsioonid

ONIVYDE pegylated liposomal'i ravitud patsientidel teatati infusiooniga seotud reaktsioonidest, mis olid peamiselt lööve, urtikaaria, periorbitaalne turse või sügelus. Uued kõrvaltoimed (kõik 1. või 2. astme omad) tekkisid üldjuhul ONIVYDE pegylated liposomal'i ravi ajal varakult ja ainult 2 patsiendil 10-st tekkisid kõrvaltoimed pärast viiendat annust. Võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas äge infusioonireaktsioon, anafülaktiline/anafülaktoidne reaktsioon ja angioödeem. Raske ülitundlikkusreaktsiooni tekkel tuleb ravi ONIVYDE pegylated liposomal'i katkestada (vt lõik 4.2).

Varasem Whipple'i operatsioon

Varasema Whipple'i operatsiooniga patsientidel on suurem tõsiste infektsioonide tekke risk pärast ONIVYDE pegylated liposomal'i ravi koos 5-FU ja leukovoriiniga. Patsiente tuleb jälgida infektsiooni sümptomite suhtes.

Vaskulaarsed häired

ONIVYDE pegylated liposomal'i on seostatud trombembooliliste juhtudega nagu kopsuemboolia, venoosne tromboos ja arteriaalne trombemboolia. Koguda tuleb põhjalik meditsiiniline anamnees, et tuvastada patsiendid, kellel esineb lisaks kasvajale ka teisi riskifaktoreid. Patsiente tuleb teavitada trombemboolia nähtudest ja sümptomitest ning nõustada neid koheselt ühendust võtma oma arsti või meditsiiniõega, kui mõni nendest sümptomitest ilmneb.

Kopsutoksilisus

Mitteliiposomaalset irinotekaani saavatel patsientidel on tekkinud surmaga lõppenud interstitsiaalse kopsuhaiguse laadseid kõrvaltoimeid. NAPOLI-3 uuringus teatati pneumoniidi tekkest 0,3%-l ONIVYDE pegylated liposomal'i ja oksaliplatiini/5-FU/LV kombinatsiooni saavatest patsientidest. Riskitegurid on muu hulgas varasem kopsuhaigus, pneumotoksiliste ravimite või kolooniaid stimuleerivate faktorite kasutamine või varasem kiiritusravi. Riskiteguritega patsiente tuleb enne ONIVYDE pegylated liposomal'i ravi alustamist ja ravi ajal hingamisteede sümptomite suhtes hoolikalt jälgida. Väikesel protsendil irinotekaani kliinilisse uuringusse värvatud patsientidest täheldati retikulonodulaarse mustri tekkimist rindkere röntgenülesvõttel. Uue või progresseeruva düspnoe, köha või palaviku korral tuleb ravi ONIVYDE pegylated liposomal'i katkestada kuni diagnostilise hindamiseni. ONIVYDE pegylated liposomal'i manustamine tuleb katkestada patsientidel, kellel on kinnitatud interstitsiaalse kopsuhaiguse diagnoos (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Hüperbilirubineemiaga patsientidel oli SN-38 kogukontsentratsioon kõrgem (vt lõik 5.2) ja seega ka neutropeenia risk suurem. Patsientidel, kelle bilirubiin kokku on 1,0-2,0 mg/dl tuleb regulaarselt teha täisverepilt. Ettevaatlik peab olema selliste patsientide ravimisel, kellel on maksapuudulikkus (bilirubiin > 2 korda üle normi ülempiiri [ULN]; transaminaasid > 5 korda üle normi ülempiiri). Ettevaatus on vajalik, kui ONIVYDE pegylated liposomal'i manustatakse kombinatsioonis teiste hepatotoksiliste ravimitega, eriti patsientidel, kellel on eelnev maksapuudulikkus.

Alakaalulised patsiendid (kehamassiindeks < 18,5 kg/m²)

NAPOLI-1 kliinilises uuringus tekkis 5 alakaalulisel patsiendil 8-st 3. või 4. astme kõrvaltoime, mis oli enamasti müelosupressioon, samas kui 7 patsienti 8-st vajasid annuse muutmist, nagu annuse edasilükkamine, annuse vähendamine või manustamise katkestamine. Ettevaatlik tuleb olla, kui kasutada ONIVYDE pegylated liposomal'i patsientidel kehamassiindeksiga < 18,5 kg/m².

Abiained

Ravim sisaldab 33,1 mg naatriumi viaalis, mis on võrdne 1,65%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teave eri ravimite ja ONIVYDE pegylated liposomal'i koostoimetest on saadud mitteliposomaalse irinotekaani kohta avaldatud teaduslikust kirjandusest.

Koostoimed, mis mõjutavad ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutamist

Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Patsientidel, kes saavad samal ajal mitteliposomaalset irinotekaani ja CYP3A4-ensüümi indutseerivaid antikonvulsante fenütoiini, fenobarbitaali või karbamasepiini, on oluliselt väiksem ekspositsioon irinotekaanile (köveraalne pindala (AUC) on 12% väiksem naistepuna korral ja 57–79% väiksem fenütoiini, fenobarbitaali või karbamasepiini korral) ning SN-38 (köveraalne pindala (AUC) on 42% väiksem naistepuna korral ja 36–92% väiksem fenütoiini, fenobarbitaali või karbamasepiini korral). Seega võib ONIVYDE pegylated liposomal'i manustamine koos CYP3A4 indutseerijatega vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i süsteemset ekspositsiooni.

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid ja UGT1A1 inhibiitorid

Patsientidel, kes saavad samal ajal mitteliposomaalset irinotekaani ja ketokonasooli, mis on CYP3A4 ja UGT1A1 inhibiitor, on SN-38 ekspositsioon 109% võrra suurem. Seega võib ONIVYDE pegylated liposomal'i manustamine koos teiste CYP3A4 inhibiitoritega (nt greibimahl, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, lopinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telapreviir, vorikonasool) suurendada ONIVYDE pegylated liposomal'i süsteemset ekspositsiooni. Mitteliposomaalse irinotekaani ja ketokonasooli koostoimete alusel võib ONIVYDE pegylated liposomal'i manustamine koos teiste UGT1A1 inhibiitoritega (nt atasanaviir, gemfibrosiil, indinaviir, regorafenib) samuti suurendada ONIVYDE pegylated liposomal'i süsteemset ekspositsiooni.

ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV koosmanustamine ei mõjuta populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel ONIVYDE pegylated liposomal'i farmakokineetikat.

Antineoplastilised ravimid (sh flutsütosiin, mis on 5-fluorouratsiili eelravim)

Irinotekaani kõrvaltoimeid nagu müelosupressioon, võib süvendada teiste sama kõrvaltoimete profiiliga antineoplastiliste ravimite kasutamine.

ONIVYDE pegylated liposomal'i koostoimed teiste ravimitega pole teada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi ajal ja 7 kuud pärast ravi kasutama efektiivset kontratseptsiooni. Mehed peavad ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi ajal ja 4 kuud pärast ravi kasutama kondoomi.

Rasedus

ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole piisavalt andmeid. ONIVYDE pegylated liposomal võib rasedatele manustamisel loodet kahjustada, kuna irinotekaani peamine koostisosa on loomadel tõestatud embrüotoksiline ja teratogeenne (vt lõik 5.3). Seega irinotekaani loomuuuringute tulemuste ja toimemehhanismi alusel ei tohi pegylated liposomal'i raseduse ajal kasutada, kui see pole selgelt hädavajalik. Kui ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutatakse raseduse ajal või kui patsient ravi ajal rasestub, tuleb patsienti teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas ONIVYDE pegylated liposomal või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Imetatavatel imikutel tekkida võivate ONIVYDE pegylated liposomal'i tõsiste kõrvaltoimete tõttu on ONIVYDE pegylated liposomal vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3). Patsiendid tohivad rinnaga toita alles üks kuu pärast viimase annuse võtmist.

Fertiilsus

ONIVYDE pegylated liposomal'i mõju kohta inimeste fertiilsusele ei ole andmeid. On näidatud, et mitu korda päevas manustamisel põhjustab mitteliposomaalne irinotekaan isas- ja emasloomadel reproduktiivorganite atroofiat (vt lõik 5.3). Enne ONIVYDE pegylated liposomal'i manustamise alustamist nõustage patsienti sugurakkude säilitamise osas.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ONIVYDE pegylated liposomal mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravi ajal peavad patsiendid olema autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

ONIVYDE pegylated liposomal koos oksaliplatiini, 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga (NALIRIFOX): Järgmistest kõrvaltoimetest, mis on seotud ONIVYDE pegylated liposomal'i manustamisega, teatati 370 patsiendil, kes said ravi koos oksaliplatiini/5-FU/LV kombinatsiooniga ning, kes ei olnud eelnevalt saanud keemiaravi pankrease metastaatilise adenokartsinoomi raviks.

Kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks (esinemissagedusega $\geq 20\%$) olid kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, söögiisu langus, väsimus, astenia, neutropeenia, neutrofiilide arvu vähenemine ja aneemia. Kõige sagedamateks tõsisteks kõrvaltoimeteks ($\geq 5\%$ 3. või 4. aste) olid kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, söögiisu langus, väsimus, astenia, neutropeenia, neutrofiilide arvu vähenemine, aneemia ja hüpokaleemia. Kõige sagedamateks tõsisteks kõrvaltoimeteks ($\geq 2\%$) olid kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja dehüdratsioon.

Ravi püsiva katkestamiseni viinud kõrvaltoimed ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutamisel esinesid 9,5%-l patsientidest; kõige sagedam katkestamiseni viinud kõrvaltoime oli neutropeenia. ONIVYDE pegylated liposomal'i annuse vähendamine kõrvaltoimete tekke tõttu (hoolimata põhjuse hindamisest), oli vajalik 52,4%-l patsientidest; kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks ($\geq 5\%$), mille tõttu oli vajalik annuse vähendamine, olid kõhulahtisus, iiveldus, neutropeenia ja neutrofiilide arvu vähenemine.

Ravi ONIVYDE pegylated liposomal'iga katkestati kõrvaltoimete tõttu (hoolimata põhjuse hindamisest) 1,9%-l patsientidest; kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks, mille tõttu oli vajalik ravi katkestamine, olid ülitundlikkuse ja infusiooniga seotud reaktsioonid, mis esinesid 0,5%-l patsientidest.

ONIVYDE pegylated liposomal koos 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

Järgmistest kõrvaltoimetest, mis on seotud ONIVYDE pegylated liposomal'i manustamisega, teatati 264 pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsiendil, keda raviti gemtsitabiinipõhise ravi järgsel haiguse progresseerumisel.

ONIVYDE pegylated liposomal+5FU/LV sagedaimad kõrvaltoimed (esinemissagedusega $\geq 20\%$) olid järgmised: kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, söögiisu langus, neutropeenia, väsimus, asteenia, aneemia, stomatiit ja pürektsia. ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi sagedaimad tõsised kõrvaltoimed ($\geq 2\%$) olid kõhulahtisus, oksendamine, febriline neutropeenia, iiveldus, pürektsia, sepsis, dehüdratsioon, septiline šokk, kopsupõletik, äge neerupuudulikkus ja trombotsütopeenia. Ravi püsiva katkestamiseni viinud kõrvaltoimete esinemissagedus ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV rühmas oli 11%.

Ravi katkestamiseni viinud kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV rühmas olid infektsioon ja kõhulahtisus.

Kõrvaltoimete tabel

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed pärinevad ONIVYDE pegylated liposomal'i kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete kogemuste andmetest.

ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi ajal tekkida võivad kõrvaltoimed on kokku võetud allpool ja esitatud organsüsteemi klassi ning sageduskategooria alusel (tabel 4). Igas organsüsteemi klassis ja sageduskategoorias on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete sageduskategooriad on järgmised: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) * ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4. Teatatud kõrvaltoimed ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi saanu patsientidel

Organsüsteemi klass Esinemissagedus*	Koos oksaliplatiini/5-FU/LV-ga (uuringus NAPOLI-3)	Koos 5-FU/LV-ga (uuringus NAPOLI-1 ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus)
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Sage	Sepsis, kuseteede infektsioon, <i>Candida</i> -infektsioon, nasofarüngiit	Septiline šokk, sepsis, kopsupõletik, febriline neutropeenia, gastroenteriit, oraalne kandidiaas
Aeg-ajalt	Divertikuliit, pneumoonia, anaalne abstsess, febriline infektsioon, gastroenteriit, limaskesta infektsioon, oraalne seeninfektsioon, <i>Clostridium difficile</i> infektsioon, konjunktiviit, furunkul, <i>Herpes simplex</i> , larüngiit, periodontiit, pustulaarne lööve, sinusiit, hambainfektsioon, vulvovaginaalne seeninfektsioon	Biliaarne sepsis
Hea-, pahaloolumulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		
Aeg-ajalt	Peritumoraalne turse	
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Väga sage	Aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia	Neutropeenia, leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia
Sage	Febriline neutropeenia, leukopeenia, lümfopeenia	Lümfopeenia
Aeg-ajalt	Pantsütopeenia, hemolüütiline aneemia	
Immuunsüsteemi häired		
Aeg-ajalt	Ülitundlikkus	Ülitundlikkus
Teadmata		Anafülaktiline/anafülaktoidne reaktsioon, angioödeem
Ainevahetus- ja toitumishäired		

Väga sage	Hüpokaleemia, söögiisu vähenemine,	Hüpokaleemia, hüpomagneseemia, dehüdratsioon, söögiisu vähenemine
Sage	Dehüdratsioon, hüponatreemia, hüpofosfateemia, hüpomagneseemia, hüpoalbumineemia, hüpokaltseemia	Hypoglycaemia, Hyponatraemia, Hypophosphataemia
Aeg-ajalt	Elektrolüütide tasakaaluhäire, hüperkaltseemia, rakusurm, hüpokloreemia, podagra, hüperglükeemia, hüperkaleemia, rauapuudus, alatoitumus	
Psühhiaatrilised häired		
Sage		Unetus
Aeg-ajalt	Unetus, segasusseisund, depressioon, neuroos,	
Närvisüsteemi häired		
Väga sage	Perifeerne neuropaatia, maitsetundlikkuse häired, paresteesia	Pearinglus
Sage	Treemor, neurotoksilisus, düsesteesia, kolinergiline sündroom, peavalu, pearinglus	Kolinergiline sündroom, maitsetundlikkuse häired
Aeg-ajalt	Krambihood, ajuverejooks, ajuisheemia, ajuinsult, anosmia, ageusia, tasakaaluhäired, hüpersomnia, hüpoesteesia, intellektuaalne võimetus, letargia, mälu halvenemine, presüünkoop, sünnkoop, transitoorne isheemiline atakk	
Silma kahjustused		
Sage	Hägune nägemine	
Aeg-ajalt	Silmaärritus, nägemisteravuse langus	
Kõrva ja labürindi kahjustused		
Aeg-ajalt	Vertiigo	
Südame häired		
Sage	Tahhükardia	Hüpotensioon
Aeg-ajalt	Rinnaangiin, äge müokardiinfarkt, palpitatsioonid	
Vaskulaarsed häired		
Sage	Hüpotensioon, trombemboolilised juhud	Kopsuemboolia, trombemboolilised juhud
Aeg-ajalt	Hüpertensioon, perifeerne külmatunne, hematoom, flebiit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Sage	Kopsuemboolia, luksumine, düspnoe, epistaksis	Düspnoe, düsfoonia
Aeg-ajalt	Orofarüingealne valu, köha, hüperoksia, ninapõletik, atelektas, düsfoonia, pneumoniit	Hüpoksia, interstitsiaalne kopsuhaigus (sealhulgas pneumoniit)
Seedetrakti häired		
Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu/ebamugavustunne, stomatiit	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, stomatiit
Sage	Koliit, enterokoliit, kõhukinnisus, suukuivus, kõhupuhitus, pingetunne kõhus, düspepsia, gastroösofageaalne reflukshaigus, hemorroidid, düsfaagia	Koliit, hemorroidid
Aeg-ajalt	Seedetrakti toksilisus, kaksteistsõrmiksoole obstruktsioon, anaalne inkontinents, aftoosne haavand, oraalne düsesteesia, suuvalu, keele häired, anaalne fissuur, angulaarne keiliit, roojamise häire, oraalne	Ösofagiit, proktiit

	paresteesia, hambakaaries, rõhitised, maohaavand, gastriit, suulimaskesta häire, suulimaskesta valu, verine väljaheide, hamba ülitundlikkus, paralüütiline iileus, huulte turse, suuhaavand, ösofageaalne spasm, peridontaalne haigus, pärasoole verejooks	
Maksa ja sapiteede häired		
Sage	Hüperbilirubineemia	Hüpoalbumineemia
Aeg-ajalt	Kolangiit, toksiline hepatiit, kolestaas, hepaatiline tsütolüüs	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	Alopeetsia	Alopeetsia
Sage	Nahakuivus, Palmar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom, lööve, naha hüperpigmentatsioon	Pruuritus
Aeg-ajalt	Pruuritus, hüperhidroos, bulloosne dermatiit, generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit, erüteem, küünetoksilisus, paapul, petehhiad, psoriaas, nahatundlikkus, naha kihistumine, nahakolded, telangiektaasia, urtikaaria	Urtikaaria, lööve, küünte värvuse muutus
Teadmata		Erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Sage	Lihasnõrkus, müalgia, lihasspasmid	
Aeg-ajalt	Artralgia, seljavalu, luuvalu, jäsemevalu, polüartriit	
Neerude ja kuseteede häired		
Sage	Äge neerukahjustus	Äge neerupuudulikkus
Aeg-ajalt	Neerukahjustus, neerupuudulikkus, düsuuria, proteiinuuria	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		
Aeg-ajalt	Vulvovaginaalne kuivus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väga sage	Asteenia, limaskesta põletik	Pürektsia, perifeerne turse, limaskesta põletik, astenia
Sage	Pürektsia, turse, külmavärinad	Infusiooniga seotud reaktsioon, turse
Aeg-ajalt	Halb enesetunne, üldine füüsilise tervise halvenemine, põletik, mitme organi düsfunktsiooni sündroom, gripilaadne haigus, mittekardiaalne rinnavalv, aksillaarne valu, rinnavalv, hüpotermia, valu, näoturse, temperatuuri talumatus, kseroos	
Uuringud		
Väga sage	Kehakaalu langus	Kehakaalu langus
Sage	Transaminaaside (ALAT ja ASAT) suurenemine, vere alkaalse fosfataasi suurenemine, gammaglutamüültransferaasi suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine	Bilirubiinisalduse suurenemine, transaminaaside (ALAT ja ASAT) suurenemine, rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu suurenemine
Aeg-ajalt	Rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu suurenemine, valgu kogusalduse vähenemine, renaalse kreatiniini kliirensi vähenemine, QT-pikenemine elektrokardiogrammil, monotsüütide arve suurenemine, troponiin I suurenemine	

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		
Sage	Infusiooniga seotud reaktsioon	

* Harva esinevaid juhte NAPOLI-1 uuringust ei saa väikese valimi tõttu hinnata.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müelosupressioon

ONIVYDE pegylated liposomal koos oksaliplatiini, 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

Fataalseteks juhtudeks olid febrilne neutropeenia või pantsütopeenia, millest mõlemad esinesid 0,3%-l NALIRIFOX'i saanud patsientidest.

ONIVYDE pegylated liposomal koos 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

Müelosupressioon (neutropeenia/leukopeenia, trombotsütopeenia ja aneemia) oli sagedam ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV ravirühmas võrreldes 5-FU/LV kontrollrühmaga.

Neutropeenia/leukopeenia

ONIVYDE pegylated liposomal koos oksaliplatiini, 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

3. või 4.astme leukopeenia esines 0,8%-l NALIRIFOX'i saanud patsientidest.

NAPOLI-3 uuringus, kus ONIVYDE pegylated liposomal'i+oksaliplatiini/5-FU/LV (NALIRIFOX) kombinatsiooni võrreldi gemtsitabiini ja nab-paklitakseeli (Gem+NabP) kombinatsiooniga, näitasid ohutusandmed neutropeenia kõrgemat esinemissagedust Gem+NabP rühmas. 3. või 4. astme neutropeeniat, neutrofiilide arvu vähenemist ja febrilset neutropeeniat esines vastavalt 14,1%-l, 9,7%-l ja 1,9%-l NALIRIFOX'i saanud patsientidest.

ONIVYDE pegylated liposomal koos 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

Neutropeenia/leukopeenia oli kõige olulisem täheldatud hematoloogiline toksilisus. 3. astme või raskem neutropeenia esines sagedamini ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV-ga ravitud patsientidel (27,4%) võrreldes 5-FU/LV-ga ravitud patsientidega (1,5%). Neutropeeniline palavik/sepsis tekkis sagedamini ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV kombinatsioonrühmas [4 patsiendil (3,4%)] võrreldes 5-FU/LV kontrollrühmaga [1 patsiendil (0,7%)]. Mediaanaeg väikseimate väärtusteni ≥ 3 . astme neutropeenia korral on 23 päeva (vahemikus 8...104 päeva) pärast ONIVYDE pegylated liposomal'i esimest annust.

Trombotsütopeenia

ONIVYDE pegylated liposomal koos oksaliplatiini, 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

3. või 4.astme trombotsütopeenia esines 0,5%-l NALIRIFOX'i saanud patsientidest.

ONIVYDE pegylated liposomal koos 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

3. astme või raskem trombotsütopeenia esines 2,6% ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV-ga ravitud patsientidest ja 0% 5-FU/LV-ga ravitud patsientidest.

Aneemia

ONIVYDE pegylated liposomal koos oksaliplatiini, 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

3. või 4. astme aneemia esines 7,3%-l NALIRIFOX'i saanud patsientidest.

ONIVYDE pegylated liposomal koos 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

3. astme või raskem aneemia esines 10,3% ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV-ga ravitud patsientidest ja 6,7% 5-FU/LV-ga ravitud patsientidest.

Äge neerupuudulikkus

ONIVYDE pegylated liposomal koos oksaliplatiini, 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

NAPOLI-3 uuringus esines 0,3%-l patsientidest 3. või 4. astme neerukahjustus, 0,5%-l patsientidest 1. kuni 4. astme neerupuudulikkus, millest 0,3% oli 3. või 4. astmega; äge 1. kuni 4. astme neerupuudulikkus esines 1,1%-l patsientidest, selle hulgast 0,8% oli 3. või 4. astme neerupuudulikkus NALIRIFOX'i saanud patsientidel. 1,4%-l 1. kuni 4. astme patsientidest ilmnis vere kreatiniini sisalduse suurenemine, millest 0,3% oli 3. või 4. astmega; 0,3%-l 1. või 2. astme patsientidest, kes said ravi NALIRIFOX'iga ilmnis renaalse kreatiniini kliirensi vähenemine. NALIRIFOX'i rühmas esines üks neerupuudulikkuse juht (0,3%), mis lõppes fataalselt.

ONIVYDE pegylated liposomal koos 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

NAPOLI-1 uuringus täheldati neerupuudulikkuse ja ägeda neerupuudulikkuse teket, tavaliselt patsientidel, kelle vedelikumaht iivelduse/oksendamise ja/või kõhulahtisuse tagajärjel väheneb. Ägedast neerupuudulikkusest teatati 6 patsiendil 117-st (5,1%) ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV rühmas.

Kõhulahtisus ja seotud kõrvaltoimed

ONIVYDE pegylated liposomal koos oksaliplatiini, 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

NAPOLI-3 uuringus näitasid ohutusandmed NALIRIFOX'i rühmas kõikide astmete ja 3. või 4. astme kõhulahtisuse kõrgemat esinemissagedust. NALIRIFOX'i rühmas ilmnis 1. kuni 4. astme kõhulahtisust 64,3%-l patsientidest ja 3. või 4. astme kõhulahtisust 19,5%-l patsientidest. NALIRIFOX'i saanud patsientidel teatati kolinergiliste reaktsioonide ilmingutest nagu riniit, rinorröa, sülje hüpersekretsioon, nahaõhetus ja pisaravoolu suurenemine.

ONIVYDE pegylated liposomal koos 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

NAPOLI-1 uuringus esines 3. või 4. astme kõhulahtisus 12,8%-l patsientidest, kes said ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-d. Hilistekkelise kõhulahtisusega patsientidel oli mediaanaeg hilistekkelise kõhulahtisuseni 8 päeva ONIVYDE pegylated liposomal'i eelmise annuse manustamiskorrast. Esineda võib varatekkeline kõhulahtisus, mis tekib tavaliselt ≤ 24 tundi pärast annuse manustamist ja on tavaliselt mööduv. Varatekkeline kõhulahtisusega võivad kaasneda ka kolinergilised sümptomid, mis võivad muu hulgas olla riniit, suurenenud süljeeritus, õhetus, diafoores, bradükardia, mioos ja hüperperistaltika, mis võib põhjustada kõhukrampe. Varatekkeline kõhulahtisus esines 29,9%-l ja kolinergilised sündmused 3,4%-l patsientidest, kes said ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-d.

Infusioonireaktsioon

ONIVYDE pegylated liposomal koos oksaliplatiini, 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

NAPOLI-3 uuringus esines infusiooniga seotud reaktsioon 1,4%-l NALIRIFOX'i saanud patsientidest. Kõik reaktsioonid olid kerged kuni mõõdukad (1. ja 2. aste).

ONIVYDE pegylated liposomal koos 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

NAPOLI-1 uuringus teatati sagedast infusioonireaktsioonist 6,8%-l patsientidest ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV rühmas.

Teised erirühmad

Eakad

Üldjoontes ei teatatud ühestki olulisest kliinilisest erinevusest ravimi ohutuses ≥ 65 -aastaste ja < 65 -aastaste patsientide vahel.

ONIVYDE pegylated liposomal koos oksaliplatiini, 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

NAPOLI-3 uuringus oli mediaanvanuseks 65-aastat (vahemikus 20 kuni 85), 50,1% patsientidest olid vähemalt 65-aastased ja 6,9% patsientidest 75-aastased ja vanemad. Ohutusandmed vanuserühmade kaupa vastasid NALIRIFOX'i rühma kogupopulatsiooni andmetele.

ONIVYDE pegylated liposomal koos 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga:

NAPOLI-1 uuringus täheldati ≥ 65 -aastaste ja < 65 -aastaste ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV-ga ravitud patsientide vahel sagedasemat ravi katkestamist (vastavalt 14,8%

vs 7,9%) ja mõnel juhul kõrvaltoimed ei lahenenud. 3. ja kõrgema astme ning tõsised erakorralist ravi vajavad kõrvaltoimed esinesid sagedamini < 65-aastastel patsientidel (84,1% ja 50,8%) võrreldes ≥ 65-aastaste patsientidega (68,5% ja 44,4%). Vastupidiselt esines tõsiseid kõrvaltoimeid, annuse edasilükkamist, annuse vähendamist ja ravi katkestamist sagedamini > 75-aastastel patsientidel (n = 12), võrreldes ≤ 75-aastaste patsientidega (n = 105), kes said ravi ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV-ga pankrease adenokartsinoomi uuringus.

Aasia päritolu populatsioonid

NAPOLI-1 uuringus täheldati valgenahaliste patsientidega võrreldes Aasia päritolu patsientidel väiksemat kõhulahtisuse esinemissagedust [14 valgenahalisel patsiendil 73-st (19,2%) oli ≥ 3. astme kõhulahtisus ja 1 Aasia päritolu patsiendil 33-st (3,3%) oli ≥ 3. astme kõhulahtisus], kuid suuremat neutropeeniat esinemissagedust ja raskusastet. ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV-d saavatest patsientidest oli ≥ 3. astme neutropeeniat esinemissagedus suurem Aasia päritolu patsientidel [18/33 (55%)] võrreldes euroopiidse rassi esindajatega [13/73 (18%)]. Neutropeenilisest palavikust / neutropeenilisest sepsisest teatati 6% Aasia päritolu patsientidel võrreldes 1% euroopiidse rassi esindajatega. See on kooskõlas populatsiooni farmakokineetika analüüsiga, mis näitas Aasia päritolu patsientidel valgenahalistega võrreldes väiksemat ekspositsiooni irinotekaani ja suuremat ekspositsiooni selle aktiivsele metaboliidile SN-38.

Maksakahjustusega patsiendid

Iganädalase annustamisskeemi alusel manustatava mitteliposomaalse irinotekaani kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kelle seerumi kogubilirubiini algväärtus oli tagasihoidlikult suurenenud (1,0 kuni 2,0 mg/dl), oluliselt suurem tõenäosus 3. või 4. astme neutropeeniat tekkeks esimese tsükli ajal võrreldes patsientidega, kelle bilirubiinitase oli alla 1,0 mg/dl.

UGT1A1 alleeliga patsiendid

Isikutel, kes on UGT1A1*28 alleeli suhtes 7/7 homosügootsed, on mitteliposomaalse irinotekaani manustamise järel suurem risk neutropeeniat tekkeks. Nendel patsientidel [2/7 (28,6%)] oli NAPOLI-1 uuringus ≥ 3. astme neutropeeniat esinemissagedus sarnane UGT1A1*28 alleeli suhtes mittehomoosügootsete, ONIVYDE pegylated liposomal'i algannusena 70 mg/m² saanud patsientide [30/110 (27,3%)], omaga (vt lõik 5.1). Seda leidu ei hinnatud NAPOLI-3 uuringus.

Alakaalulised patsiendid (kehamassiindeks < 18,5 kg/m²)

NAPOLI-1 uuringus tekkis 5 alakaalulisel patsiendil 8-st 3. või 4. astme kõrvaltoime, mis oli enamasti müelosupressioon, samas kui 7 patsienti 8-st vajasis annuse muutmist, nagu annuse edasilükkamine, annuse vähendamine või manustamise katkestamine (vt lõik 4.4). Seda leidu ei hinnatud NAPOLI-3 uuringus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes manustati ONIVYDE pegylated liposomal'i annustes kuni 210 mg/m² eri tüüpi vähkidega patsientidele. Kõrvaltoimed neil patsientidel olid sarnased soovitusliku annuse ja annustamisskeemi korral teatatutega.

Mitteliposomaalse irinotekaaniiga on teatatud üleannustamise juhtudest annustega, mis on kuni ligikaudu kaks korda suuremad irinotekaani soovituslikust terapeutilisest annusest, mis võib olla surmav. Kõige olulisemad teatatud kõrvaltoimed olid raske neutropeeniat ja raske kõhulahtisus.

ONIVYDE pegylated liposomal üleannustamise vastu pole teadaolevat antidooti. Rakendada tuleb maksimaalset toetavat ravi, et vältida kõhulahtisusest tingitud dehüdratsiooni ja ravida võimalikke infektsioosseid tüsistusi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Topoisomeraas 1 (top1) inhibiitorid. ATC-kood: L01CE02.

Toimemehhanism

ONIVYDE pegylated liposomal'i toimeaine on irinotekaan (topoisomeraas I inhibiitor), mis on kapseldatud lipiidseesse kahekihilisse vesiiklisse või liposoomi.

Irinotekaan on kamptotetsiini derivaat. Kamptotetsiinid toimivad ensüümi DNA topoisomeraas I spetsiifiliste inhibiitoritena. Irinotekaan ja selle aktiivne metaboliit SN-38 moodustavad pöörduvalt sidemeid topoisomeraas I-DNA kompleksiga ja indutseerivad üheaheelalisi DNA kahjustusi, mis blokeerivad DNA replikatsioonikahvli ja määravad tsütotoksilisuse. Irinotekaan metaboliseerub karboksüülesteri teel SN-38-ks. SN-38 on irinotekaanist ligikaudu 1000 korda tugevam topoisomeraas I inhibiitor, mis saadakse inimese ja näriliste kasvaja puhastatud rakuliinidest.

Farmakodünaamilised toimed

Loomudelites on näidatud, et ONIVYDE pegylated liposomal suurendab irinotekaaniga plasmakontsentratsiooni ja pikendab ekspositsiooni aktiivsele metaboliidile SN-38 kasvaja piirkonnas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

NAPOLI-3:

ONIVYDE pegylated liposomal'i ohutust ja efektiivsust koos oksaliplatiini, 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga (NALIRIFOX) uuriti rahvusvahelises randomiseeritud mitmekeskuselises avatud aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus NAPOLI-3, millesse oli kaasatud 770 pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsienti, kes ei olnud varem saanud keemiaravi metastaaside raviks. Randomiseerimine oli stratifitseeritud regioonide, maksa metastaaside ja ECOG sooritusvõime staatuse järgi. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama ühte järgmistest raviskeemidest:

NALIRIFOX: ONIVYDE pegylated liposomal'i 50 mg/m² intravenoosselt 90 minuti jooksul, millele järgneb oksaliplatiin 60 mg/m² intravenoosselt 120 minuti jooksul, millele järgneb leukovoriin 400 mg/m² intravenoosselt 30 minuti jooksul, millele järgneb 5-FU 2400 mg/m² intravenoosselt 46 tunni jooksul, manustatuna iga 2 nädala järel.

Gem+NabP: Nab-paklitaksel 125 mg/m² intravenoosselt 35 minuti jooksul, millele järgneb gemtasiin 1000 mg/m² intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 28-päevase ravitsükli 1., 8. ja 15.päeval.

UGT1A1*28 alleeli suhtes homosügootsetele patsientidel alustati ravi ONIVYDE pegylated liposomal'iga samas annuses (50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal'i) ja jälgiti hoolikalt ohutust.

Ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni vastavalt RECIST v 1.1 juhiste järgi või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Kasvaja seisundit hinnati uurija poolt ravi alustamisel ning seejärel iga 8 nädala järel vastavalt RECIST v 1.1 juhistele.

Peamisteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid üldine elumus (*Overall Survival*, OS), progressioonivaba elumus (*Progression-Free Survival*, PFS) ja objektiivne ravivastuse määr (*Objective Response rate*, ORR).

Patsientide demograafiliste näitajate ja omaduste algväärtused olid: mediaanvanus 65-aastat (vahemikus 20...85); 50% vanuses 65-aastat või vanemad; 56% meessoost, 83% valgenahalised, 5% Aasia päritolu, 3% mustanahalised või afroameerika päritolu; ECOG sooritusvõime staatus oli 43%-l patsientidest 0, 57%-l 1; 87%-l esinesid maksametastaasid.

NAPOLI-3 uuringus täheldati statistiliselt olulist paranemist üldises elumuses (OS) ja progressioonivabas elumuses (PFS) NALIRIFOX'i ravirühmas võrreldes Gem+NabP ravirühmaga vastavalt statistilise analüüsi plaani originaalandmete definitsioonile. Lõppanalüüsis oli mediaan OS 11,1 kuud (95% CI: 10,0; 12,1; HR 0,84 (95% CI: 0,71; 0,99); p=0,04) NALIRIFOX'i ravirühmas ja 9,2 kuud (95% CI: 8,3; 10,6) Gem+NabP ravirühmas. Täiendatud OS-i analüüsi tulemused on esitatud tabelis 5 ja joonisel 1 (OS).

Tabel 5: Efektiivsuse tulemused kliinilisest uuringust NAPOLI-3

	NALIRIFOX (N=383)	Gem+NabP (N=387)
Täiendatud üldine elulemus, lõpp = 03. oktoober 2023		
Surmade arv, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Üldise elulemuse mediaan (kuud)	11,1	9,2
(95% CI)	(10,0; 12,1)	(8,3; 10,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) *	0,85 (0,73; 0,99)	
Progressioonivaba elulemus, lõpp = 23. juuli 2022**		
Surm või progressioon, n (%)	249 (65)	259 (67)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud)	7,4	5,6
(95% CI)	(6,0; 7,7)	(5,3; 5,8)
Riskitiheduste suhe (95% CI) *	0,70 (0,59; 0,84)	
p-väärtus [†]	0,0001	
Objektiivne ravivastuse määr, lõpp = 23. juuli 2022		
ORR (95% CI)	41,8 (36,8; 46,9)	36,2 (31,4; 41,2)
CR, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)
PR, n (%)	159 (41,5)	139 (35,9)

NALIRIFOX= ONIVYDE pegylated liposomal +oksaliplatiin/5-fluorouratsiil/leukovoriin;

Gem+NabP=gemtsitabiin+nab-paklitakseel;

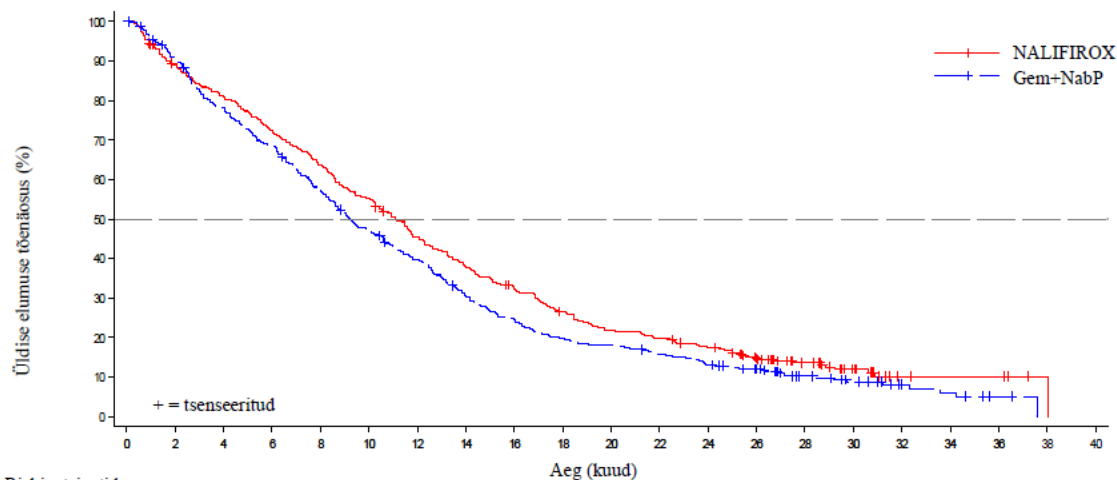
* Põhineb stratifitseeritud Cox proportsionaalselt riskimudelil, mille aluseks on ECOG sooritusvõime staatus algväärtus, regioon (Põhja- Ameerika, Ida-Aasia või ülejäänud maailm) ja maksametastaasid

** Patsiente tsenseeriti, kui alustati täiendavat vähivastast ravi või kui patsient võttis tagasi nõusoleku uuringus osalemiseks või katkestas ravi fluorouratsiiliga või kui kaks järjestikust kasvaja hindamist oli vahele jäänud ja sellele järgnes progresseerumine või surm

† Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.

Lühendid: CR=täielik ravivastus, PR=osaline ravivastus; CI=usaldusvahemik

Joonis 1: Kaplani-Meieri täiendatud üldise elulemuse (OS) kõver (lõpp = 3. oktoober 2023) NAPOLI-3 kliinilises uuringus



Riskipatsientide arv :

NALIFIROX	383	337	308	274	241	209	171	142	119	97	80	72	62	45	29	17	6	5	5	1	0
Gem+NabP	387	345	298	261	218	179	148	113	91	74	67	57	48	38	24	17	8	6	2	0	0

NAPOLI-1

ONIVYDE pegylated liposomal'i ohutust ja efektiivsust uuriti rahvusvahelises randomiseeritud avatud kontrolliga kliinilises uuringus (NAPOLI-1), milles uuriti kaht raviskeemi pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsientidel, kellel oli dokumenteeritud haiguse progressioon pärast ravi gemtsitabiiniga või gemtsitabiini sisaldava raviskeemiga. Uuringu eesmärk oli hinnata ONIVYDE pegylated liposomal'i monoterapia või ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV kliinilist efektiivsust ja ohutust, võrreldes 5-FU/LV aktiivse kontrollrühmaga.

ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV rühma randomiseeritud patsiendid said ONIVYDE pegylated liposomal'i annuses 70 mg/m² intravenoosse infusioonina 90 minuti jooksul, millele järgnes LV 400 mg/m² intravenoosselt 30 minuti jooksul, millele järgnes 5-FU 2400 mg/m² intravenoosselt 46 tunni jooksul, manustatuna iga 2 nädala järel. UGT1A1*28 alleeli suhtes homosügootsetele patsientidele manustati väiksem ONIVYDE pegylated liposomal'i algannus (vt lõik 4.2). 5-FU/LV randomiseeritud patsiendid said leukovoriini 200 mg/m² intravenoosselt 30 minuti jooksul, millele järgnes 5-FU 2000 mg/m² intravenoosselt 24 tunni jooksul, manustatuna 6-nädalase tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval. ONIVYDE pegylated liposomal'i monoterapia rühma randomiseeritud patsiendid said 100 mg/m² intravenoosse infusioonina 90 minuti jooksul iga 3 nädala järel.

Pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsientide olulisimad kliinilised uuringus NAPOLI-1 osalemise sobivuskriteeriumid olid Karnofsky suutlikustest (*Karnofsky Performance Status* (KPS)) ≥ 70 , normaalne bilirubiini tase, transaminaasi tasemed $\leq 2,5$ korda normi ülempiirist või ≤ 5 korda normi ülempiirist maksametastaasid patsientidel ning albumiini tase $\geq 3,0$ g/dl.

Kokku randomiseeriti 417 patsienti ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV rühma (N = 117), ONIVYDE pegylated liposomal'i monoterapia rühma (N = 151) ja 5-FU/LV rühma (N = 149). Patsientide demograafilised andmed ja haiguse näitajad uuringu alguses olid uuringurühmade vahel hästi tasakaalustatud.

Ravikavatsuslikus populatsioonis (kõik randomiseeritud patsiendid) oli mediaanvanus 63 aastat (vahemikus 31...87 aastat), 57% patsientidest olid meessoost, 61% patsientidest olid valgenahalised ja 33% patsientidest olid Aasia päritolu. Albumiini keskmine algväärtus oli 3,6 g/dl ja KPS-i algväärtus oli 90–100 55% patsientidest. Haiguse näitajad hõlmasid maksametastaase 68% patsientidel

ja kopsu metastaase 31% patsientidel; 12% patsientidest ei olnud varem saanud metastaasivastast ravi, 56% patsientidest olid varem saanud 1 skeemi järgi metastaasivastast ravi, 32% patsientidest olid varem saanud 2 või enama skeemi järgi metastaasivastast ravi.

Patsiendid said ravi kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elumus (*Overall Survival*, OS). Lisatulemusnäitajad olid muu hulgas progressioonivaba elumus (*Progression Free Survival*, PFS) ja objektiivne ravivastuse määr (*Objective Response Rate*, ORR). Tulemused on toodud tabelis 6. Üldist elumust on kujutatud joonisel 2.

Tabel 6. Efektiivsuse tulemused kliinilisest uuringust NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Üldine elumus ¹		
Surmajuhtude arv, n (%)	75 (64)	80 (67)
Üldise elulemuse mediaan (kuud)	6,1	4,2
(95% CI)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Riskide suhe (95% CI) ³	0,67 (0,49-0,92)	
p-väärtus ⁴	0,0122	
Progressioonivaba elumus ^{1,2}		
Surm või progressioon, n (%)	83 (71)	92 (77)
Progressioonivaba elumuse mediaan (kuud)	3,1	1,5
(95% CI)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Riskide suhe (95% CI) ³	0,56 (0,41-0,75)	
p-väärtus ⁴	0,0001	
Objektiivne ravivastuse määr ²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
Määra 95% CI ⁵	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Määrade erinevus (95% CI) ⁵	15,4 (8,5; 22,3)	
p-väärtus ⁶	< 0,0001	

¹ Mediaan on elumuse mediaanaja Kaplani-Meieri hinnang.

² RECIST-i suuniste v 1.1 järgi

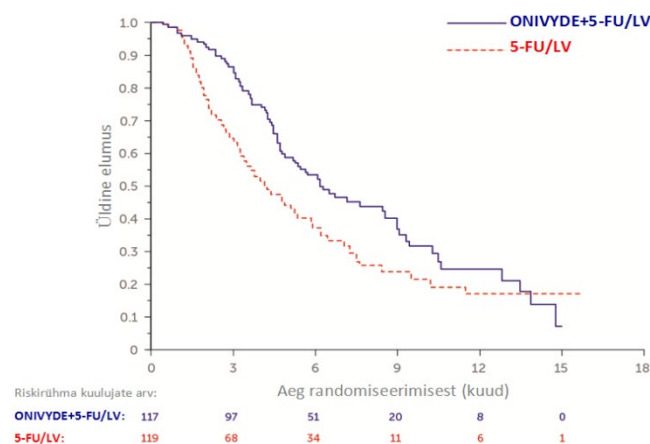
³ Coxi mudeli analüüs

⁴ Stratifitseerimata logaritmiline astaktest

- 5 Põhineb hinnangulisel normaalväärtusel
6 Fisheri täpne test

Lühendid: 5-FU/LV = 5-fluorouratsiil/leukovoriin; CI = usaldusvahemik

Joonis 2. Kaplani-Meieri üldise elulemuse (OS) kõver NAPOLI-1 kliinilises uuringus



Mitteliposomaalse irinotekaaniga varem kokku puutunud piiratud arvul patsientidel ei ole ONIVYDE pegylated liposomal'i eelist näidatud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ONIVYDE pegylated liposomal'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta pankrease vähi ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Irinotekaani kapseldumine liposoomidesse pikendab ringlusaega ja piirab jaotumist võrreldes mitteliposomaalse irinotekaaniga.

Kogu irinotekaan ja kogu SN-38 farmakokineetikat plasmas hinnati vähiga patsientidel, kes said ONIVYDE pegylated liposomal'i kas ainsa ravimina või osana kombinatsioonkemoteraapiast annustes 35 ja 155 mg/m² 1058-l vähipatsiendil kasutades populatsiooni farmakokineetilist analüüsi. Kogu irinotekaan ja SN-38 analüütide farmakokineetilised parameetrid pärast ONIVYDE pegylated liposomal'i 70 mg/m² manustamist monoterapiana või 50 mg/m² osana keemiaravi kombinatsioonist ja NALIRIFOX'i raviskeemist (ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatiin/5-FU/LV) on esitatud tabelis 7.

Tabel 7. Kogu irinotekaan ja kogu SN-38 geomeetrilise keskmise kokkuvõte

Alg-annus (mg/m ²)	Statistika kirjeldus	Kogu irinotekaan			Kogu SN-38	
		C _{max} [µg/ml]	AUC _{SS} [ööpäevas·µg/ml]	t _{1/2} [ööpäevas]	C _{max} [ng/ml]	AUC _{SS} [ööpäevas·ng/ml]
50*	N	360	360	360	360	360
	Geomeetriline keskmine	25,1	37,8	1,93	2,09	12,1
	Geomeetriline CV (%)	18,5	73,6	14	42,1	46,6

70**	N	116	116	116	116	116
	Geomeetiline keskmine	29,0	46,6	1,91	2,50	14,5
	Geomeetiline CV (%)	17,6	60,3	8,4	57,3	45,0

AUC_{SS}: plasmakontsentratsiooni kõvera alune pindala tasakaalukontsentratsioonil 2 nädala jooksul

t_{1/2}: terminaalne poolväärtusaeg

C_{max} = maksimaalne plasmakontsentratsioon

CV = variatsiooni koefitsient

* ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatiin/5-FU/leukovoriin (NAPOLI-3)

** ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU/leukovoriin (NAPOLI-1)

Jaotumine

Liposomaalse irinotekaani otsene mõõtmise näitab, et 95% irinotekaani jääb ringluse ajal liposoomidesse kapseldunuks. Mitteliposomaalse irinotekaani jaotusruumala on suur (138 l/m²). ONIVYDE pegylated liposomal'i jaotusruumala on 4l (saadud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi käigus), mis viitab, et ONIVYDE pegylated liposomal'i jaotumine on suuresti piiratud vaskulaarse vedelikuruumiga.

ONIVYDE pegylated liposomal'i seondumine plasmavalkudega on ebaoluline (< 0,44% kogu irinotekaani ONIVYDE pegylated liposomal'is). Mitteliposomaalse irinotekaani seondumine plasmavalkudega on mõõdukas (30% kuni 68%) ja SN-38 seondub inimese plasmavalkudega tugevalt (ligikaudu 95%).

Biotransformatsioon

Liposoomikapslist vabanenud irinotekaani metaboolne rada on sarnane mitteliposomaalse irinotekaani korral teatavaga.

Irinotekaani metaboolset muundumist aktiivseks metaboliidiks SN-38 vahendavad karboksüülesterase ensüümid. *In vitro* uuringud viitavad, et irinotekaani, SN-38 ja teine metaboliit aminopentaankarboksüülhape (APC) ei inhibeeri tsütokroom P-450 isosüüme. Järgmisena konjugeerub SN-38 peamiselt ensüümi UDP-glükuronosüültransferaas 1A1 (UGT1A1) kaudu, moodustades glükuroniidi metaboliidi. UGT1A1 aktiivsus on väiksem ensüümi aktiivsust vähendavate geneetiliste polümorfismidega, näiteks UGT1A1*28 polümorfismiga inimestel. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei esinenud märkimisväärset seost UGT1A1*28 polümorfismi (7/7 homotsügootset (8%) vs 7/7 mittehomoosügootset) ja SN-38 kliirensi vahel.

Eritumine

ONIVYDE pegylated liposomal'i ja mitteliposomaalse irinotekaani jaotuvust inimestel ei ole veel täielikult kindlaks tehtud.

Mitteliposomaalse irinotekaani uriiniga eritumise määr on 11–20%, SN-38 korral < 1% ja SN-38 glükuroniidi korral 3%. Irinotekaani ja selle metaboliitide (SN-38 ja SN-38 glükuroniid) kumulatiivne sapiga ja uriiniga eritumise määr 48-tunnisel perioodil pärast mitte-liposomaalse irinotekaani manustamist kahele patsiendile oli vahemikus ligikaudu 25% (100 mg/m²) kuni 50% (300 mg/m²).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud spetsiaalset farmakokineetika uuringut. Kreatiiniini kliirens ei olnud oluline kovariaat SN-38 kliirensile. Raske neerukahjustusega (CL_{cr} < 30 ml/min) patsientide kohta ei olnud piisavalt andmeid, et hinnata selle mõju farmakokineetikale (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud spetsiaalset farmakokineetika uuringut. Populatsiooni farmakokineetika analüüsis seostati bilirubiinisalduse suurenemist madalama SN-38 kliirensiga. Bilirubiini kontsentratsioon 1,14 mg/dl (95 protsentiili üldisest populatsioonist) põhjustas 32%-list SN-38 AUC suurenemist võrreldes bilirubiini kontsentratsiooni mediaaniga 0,44 mg/dl (mudelisi hinnatud 1055 patsiendist, oli bilirubiini kontsentratsioon $\geq 1,14$ mg/dl 54-l patsiendil). Patsientide kohta, kellel oli bilirubiini kontsentratsioon $>2,8$ mg/dl, andmed puuduvad. ALAT/ASAT suurenemine ei mõjutanud kogu SN-38 kontsentratsiooni. Normi ülempiiri üle 2 korra ületava kogubilirubiiniga patsientide kohta pole andmeid saadaval.

Teised erirühmad

Vanus ja sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüs 20...87-aastastel patsientidel, kellest 11% eelmistes uuringutes ja 6,9% NAPOLI-3 uuringus olid ≥ 75 -aastased, viitab, et vanusel ei ole kliiniliselt olulist mõju irinotekaani ja SN-38 ekspositsioonile.

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis leiti, et sugu on oluline kovariaat irinotekaani AUC suurenemisel 28% võrra ja kliiniliselt olulise tähtsusega SN-38 AUC suurenemisel 32% võrra naissoost patsientidel, kui seda ei ole kohandatud mõne teise kovariaadi suhtes.

Rahvaskuuluvus

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs viitab, et Aasia päritolu patsientidel oli irinotekaani AUC 32% väiksem omades kliinilist tähtsust kui teistest rahvustest osalejatel.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

NAPOLI-3:

Ekspositsiooni- ohutuse analüüsis, mis keskendus NAPOLI-3 uuringusse kaasatud 360-lt osalejalt saadud andmetele, kes said ravi ONIVYDE pegylated liposomal'iga kombinatsioonis 5-FU, LV ja oksaliplatiiniga, näis nii irinotekaani kui ka SN-30 suurenemine ekspositsioonide korral suurenevat 3. ja kõrgema astme kõhulahtisuse või 3. ja kõrgema astme neutropeeniat esinemise tõenäosus. Leiti, et ekspositsiooni-efektiivsuse suhe ei olnud statistiliselt oluline.

NAPOLI-1:

353 patsiendi ühendanalüüsis oli kõrgem plasma SN-38 C_{max} suurema tõenäosusega seotud neutropeeniat tekkega ja kõrgem plasma kogu irinotekaani C_{max} suurema tõenäosusega seotud kõhulahtisuse tekkega.

NAPOLI-1 kliinilises uuringus oli kogu irinotekaani ja SN-38 kõrgem plasmakontsentratsioon ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV ravirühma patsientidel seotud pikema üldise elumuse (OS) ja progressioonivaba elumuse (PFS) ning suurema objektiivse ravivastuse määraga (ORR).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse ja korduvtoksilisuse uuringutes hiirtel, rottidel ja koertel olid toksilisuse sihtorganid seedetrakt ning hematoloogiline süsteem. Toimete raskusaste oli annusega seotud ja toimed olid pöörduvad. Tase, mille juures rottidel ja koertel ei ilmnenud kõrvaltoimeid (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) pärast ONIVYDE pegylated liposomal'i 90-minutilist intravenoosset infusiooni kord iga 3 nädala järel 18 nädala jooksul, oli 155 mg/m². Koertel tehtud ohutuse farmakokineetilistes uuringutes ei olnud ONIVYDE pegylated liposomal'i mõju kardiovaskulaarsetele, hemodünaamilistele, elektrokardiograafilistele ega respiratoorsetele parameetritele annustes kuni 18 mg/kg või 360 mg/m². Rottidel tehtud korduvate annuste toksilisuse uuringutes ei täheldatud kesknärvisüsteemi toksilisusele viitavaid leide.

Genotoksilisus ja kantserogeenne potentsiaal

Genotoksilisuse uuringuid ONIVYDE pegylated liposomal'iga pole teostatud. Mitteliposomaalne irinotekaan ja SN-38 olid genotoksilised *in vitro* kromosomaalse aberratsiooni testis CHO-rakkudel ja *in vivo* mikrotuumade testis hiirtel. Teistes irinotekaani uuringutes ei ole neil aga Ames testi alusel mutageenset potentsiaali olnud.

Kantserogeensuse uuringuid ONIVYDE pegylated liposomal'iga pole teostatud. Mitteliposomaalse irinotekaani korral ei teatatud 13 nädala jooksul kord nädalas maksimaalse annusega 150 mg/m² ravitud rottidel 91 ravijärgse nädala jooksul ühestki raviga seotud kasvajast. Neis tingimustes oli annus olulises lineaarses seoses emakasarve endomeetriumi stromaalse polüüpide ja endomeetriumi stromaalse sarkoomide kombineeritud esinemissagedusega. Toimemehhanismi tõttu peetakse irinotekaani potentsiaalseks kantserogeeniks.

Reproduktiivne toksilisus

Reproduktiivsuse ja arengutoksilisuse uuringuid ONIVYDE pegylated liposomal'iga pole teostatud. Mitteliposomaalne irinotekaan oli rottidel ja küülikutel inimese terapeutilisest vahemikust väiksematel annustel teratogeenne. Rottidel täheldati fertiilsuse langust ravitud loomade poegadel, kellel esines väliseid väärarendeid. Fertiilsuse langust ei täheldatud morfoloogiliselt normaalsetel poegadel. Tiinetel rottidel vähenes platsenta kaal ja loodete eluvõimelisus ning suurenesid poegade käitumishälbed.

Mitteliposomaalne irinotekaan tekitas isasloomade reproduktiivelundite atroofiat nii rottidel kui ka koertel pärast mitu korda ööpäevas vastavalt 20 mg/kg ja 0,4 mg/kg suuruse annuse manustamist. Need toimed olid pärast ravi lõpetamist taaspöörduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Liposoomi moodustavad lipiidid

1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)

Kolesterool

N-(karbonüül-metoksüpolüetüleenglükool-2000)-1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfoetanoolamiin (MPEG-2000-DSPE)

Muud abiained

Sahharosoktasulfaat

2-[4-(2-hüdroksüetüül)piperasiin-1-üül] etaansulfoonhape (HEPES-puhver)

Naatriumkloriid

Süstevesi

6.2 Sobimatus

ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Pärast lahjendamist

Infusioonidispersiooni kasutusaegne keemilis- füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril 15–25 °C või kuni 24 tunni jooksul külmkapis (2–8 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml kontsentrati sisaldav I tüüpi klaasviaal halli klorobutüülkorgi ja alumiiniumümbrisega ning eemaldatava kattega.

Igas pakendis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ONIVYDE pegylated liposomal on tsütotoksiline ravimpreparaat ja selle käsitlemisel tuleb olla ettevaatlik. ONIVYDE pegylated liposomal'i käsitlemise ja manustamise ajal soovitatakse kasutada kaitsekindaid, -prille ja -riietust. Dispersiooni kokkupuutel nahaga tuleb nahka viivitamatult ja põhjalikult pesta seebi ning veega. Dispersiooni kokkupuutel limaskestadega tuleb limaskesti põhjalikult veega loputada. Rasedad töötajad ei tohi ravimpreparaadi tsütotoksilisuse tõttu ONIVYDE pegylated liposomal'i käsitseda.

Dispersiooni ettevalmistamine ja manustamine

ONIVYDE pegylated liposomal tarnitakse steriilse liposomaalse dispersioonina kontsentratsiooniga 4,3 mg/ml ja seda tuleb enne manustamist lahjendada, kasutades mitte suuremat kui 21G nõelaga nõela. Lahjendage 5% glükoosi süstelahusega või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et valmistada ette sobiva annusega 500 ml lõpliku mahuni lahjendatud ONIVYDE pegylated liposomal'i dispersioon. Segage lahjendatud dispersiooni ettevaatlikult ümber pöörates. Lahjendatud dispersioon on läbipaistev kuni kergelt valge kuni kergelt küütlej ja selles ei ole nähtavaid osakesi.

Pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga täiskasvanud patsientide esmaavaliku ravis, tuleb ONIVYDE pegylated liposomal manustada enne oksaliplatiini, millele järgneb LV, millele omakorda järgneb 5-FU. Pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kellel on haigus gemtsitabiinipõhise ravi järgselt progresseerunud, tuleb ONIVYDE pegylated liposomal'i manustada enne LV-d ja seejärel 5-FU-d. ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi manustada boolussüstina ega lahjendamata dispersioonina.

Infusiooni ettevalmistamisel tuleb järgida aseptilist tehnikat. ONIVYDE pegylated liposomal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Tuleb olla hoolikas, et vältida ekstravasatsiooni, samuti tuleb infusioonikohta jälgida põletiku sümptomite ilmnemise suhtes. Ekstravasatsiooni korral soovitatakse piirkonda loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse ja/või steriilse veega ning asetada piirkonnale jääd.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1130/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14 oktoober 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. juuli 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activités du Plateau de Signes
Chemin Départemental 402
83870 Signes
France

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Prantsusmaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml infusioonidispersiooni kontsentraat
irinotekaan

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 10 ml viaal kontsentraati sisaldab 43 mg irinotekaani (irinotekaansahharosofaadi soolana
pegüleeritud liposomaalses ravimvormis).

3. ABIAINED

Abiained
DSPC
Kolesterool
MPEG-2000-DSPE
Sahharosoktasulfaat
HEPES-puhver
Naatriumkloriid
Süstevesi
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersiooni kontsentraat.
43 mg / 10 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

onivyde pegüleeritud liposomaalne (irinotekaan) ei ole ekvivalentne mitteliposomaalsete irinotekaan
ravimvormidega. Neid ei tohi üksteisega asendada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Tsütotoksiline: käsitseda ettevaatlikult ja hävitamisel järgida erinõudeid.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1130/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL VIAALI ETIKETT
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml infusioonidispersiooni kontsentratsioon
irinotekaan
Intravenoosseks kasutamiseks pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

43 mg / 10 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml infusioonidispersiooni kontsentraat irinotekaan

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ONIVYDE pegylated liposomal ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutamist
3. Kuidas ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ONIVYDE pegylated liposomal'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ONIVYDE pegylated liposomal ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on ONIVYDE pegylated liposomal ja kuidas see toimib

ONIVYDE pegylated liposomal on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainet irinotekaani. See toimeaine asub väikestes lipiidi(rasva)osakestes, mida nimetatakse liposoomideks.

Irinotekaan kuulub vähiravimite rühma nimega topoisomeraasi inhibiitorid. See blokeerib ensüümi nimega topoisomeraas I, mis osaleb rakkude DNA jagunemisel. See takistab vähirakkude paljunemist ja kasvamist ning põhjustab lõpuks vähirakkude surma.

Eeldatakse, et need liposoomid kogunevad kasvajas ja vabastavad ravimit pikema aja jooksul, võimaldades ravimil niimoodi kauem toimida.

Milleks ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutatakse

ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutatakse pankrease metastaatilise vähiga (pankreasevähk, mis on juba levinud muudesse kehapiirkondadesse) täiskasvanud patsientidel, kelle vähki ei ole eelnevalt ravitud või kelle varasem vähiraviskeem sisaldas ravimit nimega gemtsitabiin.

Patsientidel, kelle vähki ei ole eelnevalt ravitud, kasutatakse ONIVYDE pegylated liposomal'i koos teiste vähiravimitega, mille nimetused on oksaliplatiin, 5-fluorouratsiil ja leukovoriin.

Patsientidel, kes on eelnevalt ravi saanud gemtsitabiiniga, kasutatakse ONIVYDE pegylated liposomal'i koos teiste vähiravimite 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga.

Kui teil on mis tahes küsimusi ONIVYDE pegylated liposomal'i toimimise või selle kohta, miks see ravim teile määratud on, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutamist

Järgige hoolikalt kõiki arsti juhiseid. Arsti juhised võivad erineda selles infolehes toodud üldisest teabest.

ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi kasutada

- kui teil on anamneesis raske allergia irinotekaani või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes;
- kui imetate last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ONIVYDE pegylated liposomal'i võtmist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi olnud mis tahes maksaprobleeme või ikterust;
- kui teil on kunagi olnud kopsuhaigust või kui olete kunagi saanud ravimeid (kolooniaid stimuleerivaid faktoreid) vererakkude arvu suurendamiseks või saanud kiiritusravi;
- kui võtate muid ravimeid (vt lõiku „Muud ravimid ja ONIVYDE pegylated liposomal“);
- kui plaanite lasta end vaktsineerida, kuna paljusid vaktsiine ei tohi kemoterapia ajal manustada;
- kui olete naatriumi tarbimist piiraval dieedil, kuna see ravim sisaldab naatriumi.

ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi ajal teatage viivitamatult oma arstile või meditsiiniõele:

- kui teil tekib äkitselt hingeldus, õhetus, peavalu, nahalööve või nõgestõbi (sügelev lööve äkitselt tekkinud punaste kupladega nahal), sügelus, silmade ümbruse turse, pigistustunne rindkeres või kõris infusiooni ajal või vahetult pärast infusiooni;
- kui teil tekib palavik, külmavärinad või muud infektsiooni sümptomid;
- kui teil tekib sageda vedela roojamisega kõhulahtisus, mida 12...24-tunnise raviga kontrolli alla ei õnnestu saada (vt teavet altpoolt);
- kui teil tekib hingeldus või köha
- kui teil tekivad verehüüvete nähud ja sümptomid nagu äkiline valu ja turse jalgas või käes, äkki tekkiv kõhahoog, valu rinnus või hingamisraskused.

Mida teha kõhulahtisuse korral

Kohe pärast esimese vedela väljaheite täheldamist alustage suure koguse rehydreerivate vedelike (nt vee, soodavee, gaseeritud jookide, supi) tarbimist, et vältida organismi liigset vedeliku- ja soolakadu. Pöörduge viivitamatult oma arsti poole, kes määrab teile sobiva ravi. Arst võib anda teile ravi koduseks alustamiseks loperamiidi sisaldavat ravimit, kuid seda ei tohi üle 48 tunni järjest kasutada. Kui vedel väljaheide püsib, võtke ühendust arstiga.

Vereanalüüsid ja meditsiinilised uuringud

Enne ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi alustamist teeb arst teile kõige paremini sobiva algannuse leidmiseks vereanalüüse (või muid meditsiinilisi uuringuid).

Ravi ajal peab vereanalüüse (või muid uuringuid) tegema, et arst saaks teie vererakkude taset jälgida ja teie ravivastust hinnata. Arstil võib osutuda vajalikuks ka annuse kohandamine või ravi katkestamine.

Lapsed ja noorukid

ONIVYDE pegylated liposomal'i ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja ONIVYDE pegylated liposomal

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti oluline on arstile öelda, kui teile on varem mis tahes kujul antud irinotekaani.

ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi kasutada teiste irinotekaani sisaldavate ravimite asemel, kuna liposoomidesse kapseldunult toimib see vaba vormiga võrreldes erinevalt.

Öelge oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kui te juba saate keemiaravi ja/või kiiritusravi või seentevastast ravimit flutsütosiini.

Lisaks on eriti oluline öelda oma arstile, kui võtate ka mis tahes järgmisi ravimeid, kuna need vähendavad irinotekaani taset organismis:

- fenütoiin, fenobarbitaal või karbamasepiin (kasutatakse krampide (epilepsia) ja kukkumiste raviks);
- rifampitsiin ja rifabutiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks);
- naistepuna (ravimtaim, mida kasutatakse depressiooni ja meeleolu languse raviks).

Eriti oluline on öelda oma arstile, kui võtate ka mis tahes järgmisi ravimeid, kuna need suurendavad irinotekaani taset organismis:

- ketokonasool, itrakonasool või vorikonasool (kasutatakse seeninfektsioonide raviks);
- klaritromütsiin (antibiootikum, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks);
- indinaviir, lopinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, atasanaaviir (HIV-infektsiooni vastased ravimid);
- regorafeniib (kasutatakse teatud tüüpi vähi raviks);
- telapreviir (maksahaiguse C-hepatiidi ravim);
- nefasodoon (kasutatakse depressiooni ja meeleolu languse raviks);
- gemfibrosiil (kasutatakse vere suure rasvasisalduse (hüperlipideemia) raviks).

ONIVYDE pegylated liposomal koos toidu ja joogiga

Ärge sööge ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi ajal gripe ega jooge greibimahla, kuna see võib suurendada irinotekaani taset organismis.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Raseduse ajal ei tohi teile ONIVYDE pegylated liposomal'i manustada, kuna see võib loodet kahjustada. Teavitage oma arsti, kui olete rase või arvate, et võite olla rase. Kui kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga. Kui teile antakse ONIVYDE pegylated liposomal'i, tohite rinnaga toita alles üks kuu pärast viimase annuse võtmist.

Enne selle ravimi kasutamist rääkige arstiga selle ravimiga kaasnevast võimalikust riskist ja võimalustest, kuidas säilitada teie võimet saada lapsi.

Ravi ajal ONIVYDE pegylated liposomal'iga ja seitsme kuu jooksul pärast ravi peate valima omale sobiva efektiivse rasestumisvastase meetodi, et vältida selle ajaperioodi ajal rasestumist. Mehed peavad ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi ajal ja 4 kuud pärast ravi kasutama kondome.

Teatage oma arstile, kui imetate last. Imetamise ajal ei tohi teile ONIVYDE pegylated liposomal'i manustada, kuna see võib lapsele kahjulik olla.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ONIVYDE pegylated liposomal võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet (kuna ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutamise ajal võib tekkida unisus, peapööritus ja väsimus). Kui tunnete unisust, peapööritust või väsimust, peate vältima autojuhtimist, masinatega töötamist ja muid täit tähelepanu nõudvaid tegevusi.

ONIVYDE pegylated liposomal sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 33,1 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) viaalis. See on võrdne 1,65%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutada

ONIVYDE pegylated liposomal'i tohivad manustada ainult vähivastaste ravimite manustamise vallas koolitatud tervishoiutöötajad.

Järgige hoolikalt kõiki arsti või meditsiiniõe antud juhiseid.

Teie arst otsustab, millist annust saada hakkate.

ONIVYDE pegylated liposomal'i manustatakse tilkinfusioonina veeni, manustamiseks kulub üldjuhul vähemalt 90 minutit ja ravim manustatakse ühe annusena.

Kui teie vähki ei ole eelnevalt ravitud, manustatakse teile pärast ONIVYDE pegylated liposomal'i saamist veel kolme ravimit – oksaliplatiini, leukovoriini ja 5-fluorouratsiili. Kui teie vähki on eelnevalt ravitud gemtsitabiiniga, manustatakse teile pärast ONIVYDE pegylated liposomal'i saamist veel kahte ravimit – leukovoriini ja 5-fluorouratsiili.

Ravi korraldatakse iga kahe nädala järel.

Teatud juhtudel võivad olla vajalikud väiksemad annused või pikemad annustamisintervallid.

Te võite saada eelravi iivelduse ja oksendamise vastu. Kui teil on varasematel ONIVYDE pegylated liposomal'i ravikordadel tekkinud higistamine, kõhukrambid ja liigne süljeeritus koos varatekkelise sageda ja vedela kõhulahtisusega, võidakse teile enne ONIVYDE pegylated liposomal'i manustada muid ravimeid, et selliseid sümptomeid järgmiste ravitsükklite ajal ära hoida või vähendada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Oluline on olla teadlik sellest, millised need kõrvaltoimed olla võivad.

Arst võib teile kõrvaltoimete raviks määrata ka muid ravimeid.

Kui täheldate midagi järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, rääkige viivitamatult oma arsti või meditsiiniõega:

- nahaalune turse (angioödeem) ja/või võimaliku anafülaktilise/anafülaktoidse reaktsiooni sümptomid nagu äkitselt tekkiv hingeldus, õhetus, iiveldus, peavalu, nahalööve või nõgestõbi (sügelev lööve äkitselt tekkinud punaste kupladega nahal), sügelus, silmade ümbruse turse, pigistustunne rindkeres või kõris infusiooni ajal või vahetult pärast infusiooni. Rasked allergilised reaktsioonid võivad olla eluohtlikud. Vajalik võib olla infusiooni lõpetamine ja teie kõrvaltoimete ravimine või jälgimine;
- palavik, külmavärinad ja infektsiooni sümptomid (kuna need võivad vajada viivitamatut ravi);
- püsiv raskekujuline kõhulahtisus (vedel roe ja sagedane roojamine) – vt lõik 2.

Tekkida võivad järgmised muud kõrvaltoimed:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Muutused vereanalüüsides

- Valgete vereliblede madal tase (neutropeenias ja leukopeenia), punaste vereliblede madal tase (aneemia)
- Vereliistakute madal tase (trombotsütopeenias)
- Soolade madal tase (nt kaalium, magneesium)

Seedetrakt ja soolestik

- Kõhulahtisus (pehme või vedel roe ja sagedane roojamine)
- Iiveldus ja oksendamine
- Kõhu- või kõhupiirkonna valu
- Valu suus

- Seedetrakti limaskesta tundlikkus ja turse

Üldine

- Kaalulangus
- Söögiisu kadumine
- Kehavedelike kadu (dehüdratsioon)
- Väsimus ja üldine nõrkus
- Ebatavaline vedelike kogunemine, mis põhjustab mõjutatud kudede turset (ödeemi)
- Palavik

Nahk

- Ebatavaline juuste väljalangemine

Närvisüsteem

- Pearinglus
- Närvikahjustus kätes ja jalgades põhjustades valu või tuimust, põletustunnet ja surinat (perifeerne neuropaatia)
- Paresteesia, tuimuse-, surina-, torkimisetunne
- Halb maitse suus

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Muutused vereanalüüsides

- Immuunsüsteemi suhtes olulise valgete vereliblede alamtüübi, lümfotsüütide, madal tase (lümfopenia)
- Madal veresuhkru sisaldus (hüpoglükeemia)
- Ebatavaliselt madal albumiini (organismi olulisimaid valke) sisaldus veres
- Maksaensüümide (alaniini aminotransferaasi või aspartaadi aminotransferaasi) aktiivsuse tõus laboratoorsetes vereanalüüsides
- Alkaalse fosfataasi (valk, mis osaleb erinevates kehaosades toimuvate spetsiifilistes keemilistes protsessides) sisalduse tõus. Kõrge alkaalse fosfataasi sisaldus teie veres võib viidata maksa- või luuhäiretele
- Bilirubiini (oranžikaskollane pigment, punaste vereliblede tavapärase lagunemise jääkprodukt) taseme suurenemine muudes maksafunktsiooniga seotud laboratoorsetes analüüsides
- Teatud vere hüübimissüsteemi talitlusega seotud laboratoorsete mõõteväärtuste suurenemine (rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu suurenemine)
- Vere kreatiniinisalduse suurenemine; see viitab neerude talitluse häirele

Seedetrakt ja soolestik

- Mao ja soole põletik (gastroenteriit)
- Sooltepõletik (koliit), sooltepõletik, millest tekib kõhulahtisus (enterokoliit), gaasid, puhitustunne kõhus
- Seedehäired
- Kõhukinnisus
- Maohappe tagasivool söögitorru (gastroösofageaalne reflukshaigus)
- Neelamisraskused (düsfaagia)
- Hemorroidid
- Suukuivus

Üldine

- Kül mavärinad
- Magamatus
- Ebatavaline reaktsioon infusioonile, mis põhjustab sümptomeid, nagu hingeldust, õhetust, peavalu või pitsitustunnet rinnus või kõris
- Kiire südamelöögisagedus
- Hägune nägemine
- Peavalu

Nahk

- Sügelus
- Nahakuivus
- Nahakoorumine
- Käte- jalgade sündroom – peopesade ja/või jalataldade punetus, turse ja/või valu
- Tumedamad piirkonnad nahal (hüerpigmentatsioon)

Närvisüsteem

- Kolinergiline sündroom, millega kaasnevad higistamine, süljeeritus ja kõhukrambid
- Toksilisus, mis põhjustab neuroloogilisi häireid
- Ebameeldiv või ebatavaline tunne puudutamisel
- Värisemine

Infektsioonid

- Infektsioonid, näiteks suupiirkonna seeninfektsioonid (suukandidiaas), palavik koos valgete vereliblede madala tasemega (palavikuga neutropeenia), ravimi veeni manustamisega seotud infektsioonid
- Kogu keha põletiku potentsiaalselt eluohtlik tüsistus (septiline šokk)
- Kopsupõletik (pneumoonia)
- Kuseteede põletik

Veresooned

- Madal vererõhk (hüpotensioon)
- Verehüübe teke süvaveenis (süvaveenitromboos) või kopsude peamiste arterite või nende harude ummistumine (kopsuemboolia) või verehüübest tingitud ummistus mujal vereringes (emboolia)

Kopsud ja hingamisteed

- Häälepuue, kähe hääl või liigne hingeldus
- Õhupuudus
- Nina- ja kurgupõletik
- Luksumine
- Ninaverejooks

Neerud

- Äkitselt tekkivad probleemid neerude talitlusega, mis võivad viia neerutalitluse kiire languse või neerupuudulikkuseni

Lihased

- Lihasnõrkus, lihasvalu, ebatavalised lihaste kontraktsioonid

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Muutused vereanalüüsides

- Kõikide vereliblede madal tase (pantsütopeenia)
- Hemolüütiline aneemia, punaste vereliblede liigne lagunemine
- Monotsüütide taseme suurenemine (valgete vereliblede alamtüüp)
- Südamekahjustusele viitava valgu, troponiin I taseme suurenemine
- Valkude koguhulga taseme langus, valgutaseme langus veres on seotud neeru- või maksafunktsiooniga või alatoitumisega
- Kreatiniinikliirensi vähenemine, kreatiniinitaseme langus näitab, et neerud ei tööta korralikult
- Liigne valgusisaldus uriinis
- Soolade tasakaaluhäired veres
- Kloriidide madal tase veres (hüpokloreemia)
- Kusihape kõrge sisaldus veres, mis põhjustab erinevaid sümptomeid, eriti valulikku liigesepõletikku (podagra)
- Kõrge veresuhkru sisaldus (hüperglükeemia)
- Rauapuudus veres

Seedetrakt ja soolestik

- Söögitorupõletik
- Pärasoole (jämesoole lõpposa) limaskesta põletik
- Maost väljaviiva soolestiku osa blokaad (kaksteistsõrmiksoole obstruktsioon)
- Lihaste kontraktsiooni häired söögitorus (toru, mis suundub suust makku)
- Soolestiku liikumise vähenemine (paralüütiline iileus)
- Roojamise üle kontrolli vähenemine (roojapidamatus), päraku pisar, raskused roojamisel (valu, venitustunne või roojamise takistus)
- Vere lekkimine pärasoolde (hemototseesia)
- Rektaalne veritsus

- Valulikud suuhaavandid (aftoossed haavandid), ebatavaline ja ebameeldiv tunne suus, tuimuse, kõdituse, torkimise tunne suus, suunurkade põletik (lõhed suunurkades), kudede hävimine või kulumine (suuhaavandid)
- Keele häired
- Hambakaaries, igemete häired, hammaste tundlikkuse suurenemine, raskekujuline igemepõletik
- Maohaavand, mao limaskesta põletik (gastriit)
- Rõhitsemine (eruktatsioon)
- Divertikuliit (soolestikku mõjutav haigus)

Üldine

- Allergiline reaktsioon toimeaine või abiainetega suhtes
- Silmaärritus, nägemisteravuse langus, konjunktiviit, punetus ja ebamugavustunne silmas
- Vertiigo, pöörlemise tunne
- Üldine halb enesetunne
- Üldise füüsilise seisundi halvenemine
- Kehaosalad esinevad punetavad, valulikud ja turses piirkonnad (põletik)
- Ühe või mitme organi samaaegne puudulikkus
- Temperatuuri tundlikkuse häired, kehatemperatuur alla 35 °C (hüpotermia)
- Huulte ja näotursete
- Gripilaadsed sümptomid nagu kõrge palavik, käre kurk, tilkuv nina, köha ja külmavärinad
- Ebaõige toitumine
- Vedeliku kogunemine kasvaja ümbrusesse
- Liigne higistamine
- Külmatunne jäsemetes

Nahk

- Villid (turses punetavad kühmud)
- Toksilisus põhjustab küünte häireid, küüneplaadi värvi muutus
- Nahalööve, nahapunetus (erüteem), nahakuivus, tundlik nahk
- Mädaste villilaadsete kolletega lööve (pustulaarne lööve)
- Vedelikuga täidetud villidega nahapõletik (bulloosne dermatiit)
- Eksfoliatiivne generaliseerunud dermatiit, naha kihistumine või mahakoorumine
- Petehhiad, väiksed veretäpid naha all ja telangiektaasia, väikeste kapillaarsete veresoonte paistmine läbi naha
- Põletikuline haigus, mis põhjustab punetavaid, soomuselisi laike nahal (psoriaas)
- Tupekuivus

Närvisüsteem

- Krambihood
- Ajuverejooks, peaaju verd varustava veresoone takistus ja äkiline aju verevarustuse häire (isheemiline insult), mööduv peaaju verevarustuse häire (transitoorne isheemiline atakk)
- Lõhnataju kadumine (anosmia), keele maitsetundlikkuse häire (ageusia)
- Tasakaalu või pearingluse häire
- Liigne unisus
- Puudutuse, valu ja temperatuuri tundlikkuse kadu
- Kognitiivse funktsiooni ja oskuste vähenemine (intellektuaalne võimetus) ja ebatavaline energia ja vaimuteravuse langus (letargia)
- Asjade meeldejätmise võime vähenemine
- Äkiline, mööduv teadvuse kaotamise tunne (presüünkoop) ja minestamine (süünkoop)
- Segadusetunne
- Neuroos (vaimne ärevus koos kõrge ärevusega) ja depressioon

Infektsioonid

- Organismi süsteemne põletik, mida põhjustab sapipõie ja sapiteede põletik (biliaarne sepsis)
- Infektsioonist põhjustatud palavik
- Bakteriaalne infektsioon, mida põhjustab patogeene *Clostridium difficile*
- Limaskesta infektsioon (kehaõõnsuste limaskesta infektsioon)
- Furunkul (paise), juuksefollikulite bakteriaalne infektsioon
- Häälepaelte infektsioon (larüngiit)
- Sinusiit, siinuste põletik
- Hambapõletik

- Suu seeninfektsioon
- *Herpes simplex*, suu (nt kül mavillid) või suguelundite viirusinfektsioon
- Häbeme ja vagiina seeninfektsioon
- Pärassoole abtss, turses mädane piirkond pärassoole

Kopsud ja hingamisteed

- Hapniku keha kudedele kättesaadavuse langus või kudede ja organite hapnikuga varustatuse suurenemine
- Köha
- Ninapõletik
- Kopsu või kopsuosa kollaps (atelektaas)
- Kopsupõletik (pneumoniit, interstitsiaalne kopsuhaigus)

Valu

- Valu, mittekardiaalne rinnavalgu, valu kaenlaaluses piirkonnas, liigesevalu, seljavalgu, luuvalu, valu jäsemetes, valu ja põletik mitmetes liigestes (polüartriit), valu suus ja kurgus (orofarüingeaalne valu)
- Rinnavalgu
- Suuvalu (oraalne paresteesia)
- Igeme valu
- Valulik urineerimine

Süda ja veresooned

- Rinnaangiin – valu rinnus, lõualuus ja seljas, mille kutsub esile füüsiline pingutus ja verevooluhäired südamesse
- Südameinfarkt
- Tugevad südamelöögid, mis võivad olla kiired või ebaregulaarsed
- Südamerütmi mõjutavad häired südame elektrilises aktiivsuses (QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil)
- Kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- Veenide põletik (flebiit)
- Vere kogunemine naha alla (hematoom)

Maks

- Sapiteede põletik, mida tavaliselt põhjustavad bakterid (kolangiit)
- Maksapõletik reaktsioonina teatud ainetele
- Sapivoolu vähenemine maksast maksablokaadi tõttu (kolestaas)
- Hepaatilise tsütolüüsi, maksapõletik koos transaminaaside (keemilised ühendid veres, mis näitavad, kuidas maks funktsioneerib) aktiivsuse suurenemisega

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ONIVYDE pegylated liposomal'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „Kõlblik kuni:”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Pärast kontsentradi 5% glükoosi või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega infusiooniks lahendamist tuleb dispersioon ära kasutada võimalikult kiiresti, kuid seda võib säilitada toatemperatuuril (15–25 °C) kuni 6 tundi. Lahjendatud infusioonidispersiooni võib enne kasutamist

hoida külmkapis (2–8 °C) kuni 24 tundi. Seda tuleb hoida valguse eest kaitstult ja seda ei tohi lasta külmuda.

Ärge visake seda ravimit kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ONIVYDE pegylated liposomal sisaldab

- Toimeaine on irinotekaan. Üks 10 ml viaal kontsentrati sisaldab 43 mg irinotekaan (irinotekaansahharosoktasulfaadi soolana pegüleeritud liposomaalses ravimvormis).
- Teised koostisosad on: 1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC); kolesterool, N-(karbonüül-metoksüpolüetüleenglükool-2000)-1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfoetanoolamiin (MPEG-2000-DSPE); sahharosoktasulfaat; 2-[4-(2-hüdroksüetüül)piperasiin-1-üül]etaansulfoonhape (HEPES-puhver); naatriumkloriid ja süstevesi. ONIVYDE pegylated liposomal sisaldab naatriumi, kui olete naatriumi tarbimist piiraval dieedil vt lõiku 2.

Kuidas ONIVYDE pegylated liposomal välja näeb ja pakendi sisu

ONIVYDE pegylated liposomal'i tarnitakse valge kuni kollaka läbipaistmatu isotoonilise liposomaalse dispersioonina klaasviaalis.

Iga pakend sisaldab üht viaali 10 ml kontsentradiga.

Müügiloa hoidja

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

Tootja

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activités du Plateau de Signes
Chemin Départemental 402
83870 Signes
France

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741 741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

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: +40 21 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

ONIVYDE pegylated liposomal'i ettevalmistamine ja manustamine

- ONIVYDE pegylated liposomal tarnitakse steriilse liposomaalse dispersioonina kontsentratsiooniga 4,3 mg/ml ja seda tuleb enne manustamist lahjendada, kasutades mitte suuremat kui 21G mõõduga nõela. Lahjendage 5% glükoosi või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et valmistada ette sobiva annusega 500 ml lõpliku mahuni lahjendatud ONIVYDE pegylated liposomal'i dispersioon. Segage lahjendatud dispersiooni ettevaatlikult ümber pöörates.
- Pankrease metastaatilise adenokartsinoomi esmavaliku ravis tuleb ONIVYDE pegylated liposomal'i manustada enne oksaliplatiini, millele järgneb leukovoriin ja seejärel 5-fluorouratsiil.
- Pankrease metastaatilise adenokartsinoomi ravis patsientidel, kelle haigus on progresseerunud gemtsitabiinil põhineva raviga, tuleb ONIVYDE pegylated liposomal'i manustada enne leukovoriini, millele järgneb seejärel 5-fluorouratsiili.
- ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi manustada boolussüstina ega lahjendamata dispersioonina.
- Infusiooni ettevalmistamisel tuleb järgida aseptilist tehnikat. ONIVYDE pegylated liposomal on ainult ühekordseks kasutamiseks.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleks lahjendatud ravimpreparaati kasutada võimalikult kiiresti. Lahjendatud infusioonidispersiooni võib enne kasutamist säilitada toatemperatuuril (15–25 °C) kuni 6 tundi või külmkapis (2–8 °C) kuni 24 tundi. Seda tuleb hoida valguse eest kaitstult ja seda ei tohi lasta külmuda.
- Tuleb olla hoolikas, et vältida ekstravasatsiooni, samuti tuleb infusioonikohta jälgida põletiku sümptomite ilmnemise suhtes. Ekstravasatsiooni korral soovitatakse piirkonda loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse ja/või steriilse veega ning asetada piirkonnale jääd.

ONIVYDE pegylated liposomal käsitsemine ja kõrvaldamine

- ONIVYDE pegylated liposomal on tsütotoksiline ravimpreparaat ja selle käsitlemisel tuleb olla ettevaatlik. ONIVYDE pegylated liposomal'i käsitlemise ja manustamise ajal soovitatakse kasutada kaitsekindaid, -prille ja -riietust. Dispersiooni kokkupuutel nahaga tuleb nahka viivitamatult ja põhjalikult pesta seebi ning veega. Dispersiooni kokkupuutel limaskestadega tuleb limaskesti põhjalikult veega loputada. Rasedad töötajad ei tohi ravimpreparaadi tsütotoksilisuse tõttu ONIVYDE pegylated liposomal'i käsitseda.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.