

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml infuusiokonsentraatti, dispersiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 10 ml:n konsentraatti-injektiopullo sisältää 43 mg vedetöntä irinotekaanin vapaata emästä (irinotekaanisukrosofaattisuolana pegyloidussa liposomaalisessa muodossa).

Yksi ml konsentraattia sisältää 4,3 mg vedetöntä irinotekaanin vapaata emästä (irinotekaanisukrosofaattisuolana pegyloidussa liposomaalisessa muodossa).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 0,144 mmol (3,31 mg) natriumia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, dispersiota varten.
Väritään valkoinen tai kellertävä, läpikuultamaton isotoninen liposomaalinen dispersio.
Konsentraatin pH on 7,2 ja osmolaliteetti 295 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste on tarkoitettu:

- yhdessä oksaliplatiinin, 5-fluorourasiilin (5-FU) ja leukovoriinin (LV) kanssa haiman metastaattisen adenokarsinooman ensilinjan hoitoon aikuispotilaille.
- yhdessä 5-FU:n ja LV:n kanssa haiman metastaattisen adenokarsinooman hoitoon aikuispotilaille, joiden adenokarsinooma on edennyt gemsitabiiniin perustuvan hoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta) saavat määrätä ja antaa potilaille vain terveydenhuollon ammattilaiset, joilla on kokemusta syövän hoidosta.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste ei vastaa ei-liposomaalisia irinotekaanisia valmisteita, eikä niitä tule vaihtaa keskenään.

Annostus

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa ainoana lääkeaineena ja sitä tulee jatkaa sairauden etenemiseen saakka tai kunnes potilas ei enää siedä sitä.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä oksaliplatiinin, 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta, oksaliplatiinia, LV:tä ja 5-FU:ta tulee annostella peräkkäin. ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen suositeltu annos ja hoito-ohjelma on 50 mg/m² laskimoon 90 minuutin aikana, jonka jälkeen annetaan oksaliplatiinia 60 mg/m² laskimoon 120 minuutin aikana, jonka jälkeen annetaan leukovoriinia 400 mg/m² laskimoon 30 minuutin aikana, jonka jälkeen annetaan 5-fluorourasiilia 2 400 mg/m² laskimoon 46 tunnin aikana, annostelu tapahtuu 2 viikon välein.

Oksaliplatiinin käytön voi keskeyttää, jos sitä ei siedetä hyvin, ja ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV -hoito voi jatkua.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen suositeltu aloitusannos potilailla, joiden tiedetään olevan homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille on muuttumaton ja pysyy 50 mg/m² annosteltuna laskimoon 90 minuutin aikana (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa
ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta, leukovoriinia (LV) ja 5-fluorourasiilia (5-FU) tulee annostella peräkkäin. ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen suositeltu annos ja hoito-ohjelma on 70 mg/m² laskimoon 90 minuutin aikana, jonka jälkeen annetaan leukovoriinia 400 mg/m² laskimoon 30 minuutin aikana, jonka jälkeen annetaan 5-fluorourasiilia 2 400 mg/m² laskimoon 46 tunnin aikana, annostelu tapahtuu 2 viikon välein.

Pienennettyä ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen aloitusannosta, 50 mg/m², tulee harkita potilaille, joiden tiedetään olevan homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). ONIVYDE pegylated liposomal -annoksen suurentamista tasolle 70 mg/m² tulee harkita, jos sitä siedetään seuraavissa sykleissä.

Esilääkitys

On suositeltavaa, että potilaat saavat esilääkityksenä tavanomaisen annoksen deksametasonia (tai vastaavaa kortikosteroidia) yhdessä 5-HT₃ :n salpaajan (tai muun antiemeetin) kanssa vähintään 30 minuuttia ennen ONIVYDE pegylated liposomal -infuusiota.

Annoksen säätö

Kaikkien annosmuutosten tulee perustua pahimpaan edeltävään toksisuuteen. LV-annos ei vaadi säätöä.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä oksaliplatiinin, 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

Taulukko 1: Suositellut annosmuutokset ONIVYDE pegylated liposomal + oksaliplatiini/5-FU/LV

Toksisuusluokka (arvo), NCI CTCAE †:n mukaan	ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatiini/5-FU:n säätö	
Hematologiset toksisuudet		
<u>Neutropenia</u>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin absoluuttinen neutrofiilimäärä on $\geq 2\,000/\text{mm}^3$ ($2 \times 10^9/\text{l}$)	
Luokka 3 tai luokka 4 ($< 1\,000$ solua/ mm^3) tai neutropeeninen kuume	Ensimmäinen esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 80 %:iin aloitusannoksesta Pienennä oksaliplatiini- ja 5-FU-annosta 20 %
	Toinen esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 65 %:iin aloitusannoksesta Pienennä oksaliplatiini- ja 5-FU-annosta vielä 15 %
	Kolmas esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 50 %:iin aloitusannoksesta Pienennä oksaliplatiini- ja 5-FU-annosta vielä 15 %
	Neljäs esiintymä	Keskeytä hoito

Toksisuusluokka (arvo), NCI CTCAE †:n mukaan		ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatiini/5-FU:n säätö
<u>Trombosytopenia</u> <u>Leukopenia</u>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin verihiutaleiden määrä on $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{l}$). Leukopeniaan ja trombosytopeniaan liittyvät annosmuutokset perustuvat NCI CTCAE -toksisuusluokkiin, ja ne ovat samat kuin neutropeniaan edellä suositellut muutokset.	
Ei-hematologiset toksisuudet†*		
<u>Ripuli</u>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin ripuli lieventyy $\leq$ luokkaan 1 (2-3 ulostuskertaa/vrk enemmän kuin ennen hoitoa).	
Luokka 2	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin ripuli lieventyy $\leq$ luokkaan 1 (2-3 ulostuskertaa/vrk enemmän kuin ennen hoitoa).	
Luokka 3 tai 4	Ensimmäinen esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 80 %:iin aloitusannoksesta Pienennä oksaliplatiini- ja 5-FU-annosta 20 %
	Toinen esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 65 %:iin aloitusannoksesta Pienennä oksaliplatiini- ja 5-FU-annosta vielä 15 %
	Kolmas esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 50 %:iin aloitusannoksesta Pienennä oksaliplatiini- ja 5-FU-annosta vielä 15 %
	Neljäs esiintymä	Keskeytä hoito
<u>Kaikki muut toksisuudet*</u> Luokka 3 tai 4	Ensimmäinen esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 80 %:iin aloitusannoksesta Pienennä oksaliplatiini- ja 5-FU-annosta 20 %
	Toinen esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 65 %:iin aloitusannoksesta Pienennä oksaliplatiini- ja 5-FU-annosta vielä 15 %
	Kolmas esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 50 %:iin aloitusannoksesta Pienennä oksaliplatiini- ja 5-FU-annosta vielä 15 %
	Neljäs esiintymä	Keskeytä hoito
Luokan ≥ 3 pahoinvointi ja oksentelu	Pienennä annosta vain, jos esiintyy optimaalisesta antiemeettisestä hoidosta huolimatta	
<u>Käsi-jalkaoireyhtymä: Luokka 3 tai 4</u>	Ensimmäinen esiintymä	Keskeytä hoito
<u>Minkä tahansa luokan neuroserebellaarinen tai $\geq$ luokan 2 sydäntoksisuus</u>	Ensimmäinen esiintymä	Keskeytä hoito
<u>Anafylaktinen reaktio</u>	Ensimmäinen esiintymä	Keskeytä hoito
<u>Interstitiaalinen keuhkosairaus</u>	Ensimmäinen esiintymä	Keskeytä hoito

* Pois lukien heikkous ja anoreksia;

† NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, current version (Kansallisen syöpäinstituutin yleiset terminologiakriteerit haittavaikutuksille, nykyinen versio)

Potilaille, jotka ovat homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille tulee aloittaa ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste samalla annoksella ja samoja annospienennysvaatimuksia tulee noudattaa.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

Potilaille, joiden hoito alkaa annoksella 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta eikä nouse annokseen 70 mg/m², ensimmäisessä annospienennyksessä annosta suositellaan pienentämään tasolle 43 mg/m² ja toisessa tasolle 35 mg/m². Potilaiden hoito tulee keskeyttää, jos heidän annostaan tarvitsisi edelleen pienentää.

Potilaiden, joiden tiedetään olevan homotsygoottisia UGT1A1*28:lle ja joilla ei ole lääkkeeseen liittyviä toksisuuksia ensimmäisen hoitosyklin aikana (pienennetty 50 mg/m²:n annos), ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen annosta voidaan nostaa 70 mg/m²:n kokonaisannokseen seuraavissa sykleissä potilaan sietokyvyn mukaan.

Taulukko 2: ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:n suositellut annosmuutokset luokan 3-4 toksisuuksille, kun potilas ei ole homotsygoottinen UGT1A1*28-alleelille

Toksisuusluokka (arvo), NCI CTCAE ¹:n mukaan	ONIVYDE pegylated liposomal / 5-FU:n säätö (potilaille, jotka eivät ole homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille)	
Hematologiset toksisuudet		
<u>Neutropenia</u>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin absoluuttinen neutrofiilimäärä on $\geq 1\,500$ solua/mm ³ .	
<u>Luokka 3 tai luokka 4(< 1 000 solua/m³) tai neutropeeninen kuume</u>	<i>Ensimmäinen esiintymä</i>	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 50 mg/m ² :aan. Pienennä 5-FU-annosta 25 % (1 800 mg/m ²).
	<i>Toinen esiintymä</i>	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 43 mg/m ² :aan. Pienennä 5-FU-annosta vielä 25 % (1 350 mg/m ²).
	<i>Kolmas esiintymä</i>	Keskeytä hoito.
<u>Trombosytopenia</u>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin verihiutaleiden määrä on $\geq 100\,000$ verihiutaletta/mm ³ .	
<u>Leukopenia</u>	Leukopeniaan ja trombosytopeniaan liittyvät annosmuutokset perustuvat NCI CTCAE -toksisuusluokkiin, ja ne ovat samat kuin neutropeniaan edellä suositellut muutokset.	
Ei-hematologiset toksisuudet²		
<u>Ripuli</u>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin ripuli lieventyy $\leq$ luokkaan 1 (2-3 ulostuskertaa/vrk enemmän kuin ennen hoitoa).	
<u>Luokka 2</u>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin ripuli lieventyy $\leq$ luokkaan 1 (2–3 ulostuskertaa/vrk enemmän kuin ennen hoitoa).	
<u>Luokka 3 tai 4</u>	<i>Ensimmäinen esiintymä</i>	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 50 mg/m ² :aan. Pienennä 5-FU-annosta 25 % (1 800 mg/m ²).
	<i>Toinen esiintymä</i>	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 43 mg/m ² :aan. Pienennä 5-FU-annosta vielä 25 % (1 350 mg/m ²).
	<i>Kolmas esiintymä</i>	Keskeytä hoito.
<u>Pahoinvointi/oksentelu</u>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin pahoinvointi/oksentelu lieventyy $\leq$ luokkaan 1 tai lähtötasolle.	

Toksisuusluokka (arvo), NCI CTCAE ¹:n mukaan	ONIVYDE pegylated liposomal / 5-FU:n säätö (potilaille, jotka eivät ole homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille)	
Luokka 3 tai 4 (huolimatta antiemeettisestä hoidosta)	Ensimmäinen esiintymä	Optimoi antiemeettinen hoito. Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 50 mg/m ² :aan.
	Toinen esiintymä	Optimoi antiemeettinen hoito. Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 43 mg/m ² :aan.
	Kolmas esiintymä	Keskeytä hoito.
<u>Maksaan, munuaisiin, hengitysteihin liittyvät tai muut² toksisuudet</u> Luokka 3 tai 4	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin haittavaikutus lieventyy ≤ luokkaan 1.	
	Ensimmäinen esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 50 mg/m ² :aan. Pienennä 5-FU-annosta 25 % (1 800 mg/m ²).
	Toinen esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 43 mg/m ² :aan. Pienennä 5-FU-annosta vielä 25 % (1 350 mg/m ²).
	Kolmas esiintymä	Keskeytä hoito.
Anafylaktinen reaktio	Ensimmäinen esiintymä	Keskeytä hoito.
Interstitiaalinen keuhkosairaus	Ensimmäinen esiintymä	Keskeytä hoito.

¹ NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, current version (Kansallisen syöpäinstituutin yleiset terminologiakriteerit haittavaikutuksille, nykyinen versio)

² Pois lukien heikkous ja anoreksia; heikkous ja luokan 3 anoreksia eivät vaadi annoksen säätöä.

Taulukko 3: ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:n suositellut annosmuutokset luokan 3–4 toksisuuksille, kun potilas on homotsygoottinen UGT1A1*28-alleelille

Toksisuusluokka (arvo) NCI CTCAE:n mukaan¹	ONIVYDE pegylated liposomal / 5-FU:n säätö (potilaille, jotka ovat homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille ja joiden lääkitystä ei aiemmin ole nostettu³ annokseen 70 mg/m²)	
Haittavaikutukset² luokka3 tai 4	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin haittavaikutus lieventyy ≤ luokkaan 1.	
	Ensimmäinen esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 43 mg/m ² :aan. 5-FU:n annoksen säätö taulukon 2 mukaisesti
	Toinen esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 35 mg/m ² :aan. 5-FU:n annoksen säätö taulukon 2 mukaisesti
	Kolmas esiintymä	Keskeytä hoito.
Anafylaktinen reaktio	Ensimmäinen esiintymä	Keskeytä hoito.
Interstitiaalinen keuhkosairaus	Ensimmäinen esiintymä	Keskeytä hoito.

¹ NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, current version (Kansallisen syöpäinstituutin yleiset terminologiakriteerit haittavaikutuksille, nykyinen versio)

² Pois lukien heikkous ja anoreksia; heikkous ja luokan 3 anoreksia eivät vaadi annoksen säätöä

³ Mikäli ONIVYDE pegylated liposomal -annos suurennetaan tasolle 70 mg/m², jos sitä siedetään seuraavissa sykleissä, annosta on muutettava Taulukossa 2 esitettyjen suositusten mukaisesti

Erityisryhmät

Maksan toimintahäiriö

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteella ei ole tehty erityisesti maksan toimintahäiriötä koskevaa tutkimusta. ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen käyttöä tulee välttää sellaisille potilaille, joiden bilirubiini on $> 2,0$ mg/dl tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasi (ALAT) $> 2,5$ x normaalin yläraja (ULN) tai > 5 x ULN, jos potilaalla on maksametastaasi (ks. kohta 4.4).

Munuaisten toimintahäiriö

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteella ei ole tehty erityisesti munuaisten toimintahäiriötä koskevaa tutkimusta. Annostuksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten toimintahäiriö (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö ($CL_{Cr} < 30$ ml/min).

Iäkkäät potilaat

Noin neljäkymmentäyhdeksän prosenttia (49,6 %) NAPOLI-3-tutkimuksen ja neljäkymmentäyksi prosenttia (41 %) NAPOLI--1-tutkimuksen potilaista, joita hoidettiin ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteella, oli ≥ 65 vuoden ikäisiä. Annostuksen muuttamista ei suositella.

Pediatriset potilaat

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen turvallisuutta ja tehoa ≤ 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste on tarkoitettu annettavaksi laskimoon. Konsentraatti on laimennettava ennen antoa, ja se annetaan yhtenä infuusiona laskimoon 90 minuutin kuluessa. Lisätietoja, ks. kohta 6.6.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

ONIVYDE pegylated liposomal on sytotoksinen lääkevalmiste. Käsineiden, suojalasien ja suojavaatteiden käyttöä suositellaan, kun ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käsitellään tai annetaan. Raskaana olevat hoitohenkilökunnan jäsenet eivät saa käsitellä ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta.

4.3 Vasta-aiheet

Aiemmin todettu vaikea yliherkkyys irinotekaanille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

ONIVYDE pegylated liposomal on liposomaalinen irinotekaanivalmiste, jolla on erilaiset farmakokineettiset ominaisuudet verrattuna ei-liposomaaliseen irinotekaaniin. Annospitoisuus ja -vahvuus ovat erilaiset verrattuna ei-liposomaalisiin irinotekaaneihin.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste ei vastaa ei-liposomaalisia irinotekaanivalmisteita, eikä niitä tule vaihtaa keskenään.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen hyötyä ei ole osoitettu aiemmin ei-liposomaaliselle irinotekaanille altistuneille potilaille johtuen näiden potilaiden vähäisestä määrästä.

Myelosuppressio/neutropenia

Täydellisen veren kuvan seuraamista suositellaan ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aikana. Potilaiden tulee olla tietoisia neutropenian riskistä sekä kuumeen merkityksestä. Kuumeinen neutropenia (ruumiinlämpö $>38^{\circ}\text{C}$ ja neutrofiilimäärä $\leq 1\,000$ solua/ mm^3) täytyy hoitaa heti sairaalassa laajakirjoisilla laskimoon annettavilla antibiooteilla. Potilailla, joilla on metastaatinen haiman adenokarsinooma ja joita on hoidettu ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteella, on havaittu sepsistä, johon on liittynyt neutropeeninen kuume ja sitä seuraava kuolemaan johtanut septinen shokki.

Annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä suositellaan potilaille, joilla on ollut vaikeita hematologisia vaikutuksia (ks. kohta 4.2). Vaikeaa luuytimen vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei saa hoitaa ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteella.

Aiempi vatsan sädehoito lisää ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon jälkeistä vaikean neutropenian ja kuumeisen neutropenian riskiä. Verisolujen määrän huolellista tarkkailua suositellaan, ja myeloidikasvutekijöiden käyttöä tulee harkita potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet sädehoitoa vatsan seudulle. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas saa sädehoitoa samanaikaisesti ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon kanssa.

Potilailla, joilla on bilirubiinin glukoronidaation puutos, esimerkiksi Gilbertin oireyhtymä, saattaa olla suurempi myelosuppressioriski ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon yhteydessä.

Immunosuppressiiviset vaikutukset ja rokotteet

Seurauksena voi olla vakava tai kuolemaan johtava infektio, jos elävää tai elävää heikennettyä rokotetta annetaan potilaille, jotka ovat immuunipuutteisia kemoterapeuttisista lääkevalmisteista (mukaan lukien ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteesta) johtuen. Siksi rokotusta elävällä rokotteella on vältettävä. Tapettuja mikrobeja sisältäviä tai inaktivoituja rokotteita voidaan antaa. Rokotuksen teho voi kuitenkin jäädä heikoksi.

Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP3A4:n indusorien kanssa

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-entsyymien indusorien, kuten antikonvulsanttien (fenytoiini, fenobarbitaali tai karbamatsapiini), rifampisiinin, rifabutiinin ja mäkikuisman kanssa, ellei muita hoitovaihtoehtoja ole. Sopivaa aloitusannosta ei ole määritelty potilaille, jotka ottavat näitä antikonvulsanteja tai muita voimakkaita indusoreja. Niiden korvaamista entsyymejä indusoimattomilla hoidoilla vähintään kaksi viikkoa ennen ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aloittamista on harkittava (ks. kohta 4.5).

Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP3A4:n estäjien tai voimakkaiden UGT1A1:n estäjien kanssa

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-entsyymien estäjien (esim. greippimehu, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, lopinaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, vorikonatsoli) kanssa. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käyttö täytyy lopettaa vähintään viikkoa ennen ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aloittamista.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti voimakkaiden UGT1A1:n estäjien (esim. atatsanaviiri, gemfibrosiili, indinaviiri) kanssa, ellei muita hoitovaihtoehtoja ole.

Ripuli

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste voi aiheuttaa vaikeaa tai hengenvaarallista ripulia. ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on suolitukos ja krooninen tulehduksellinen suolistosairaus.

Ripulia voi esiintyä varhain (alkaa ≤ 24 tunnin kuluessa ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aloittamisesta) tai myöhään (> 24 tuntia) (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla on varhainen ripuli tai kolinergisiä oireita, on harkittava ennaltaehkäisevää hoitoa tai hoitoa atropiinilla, ellei hoidolle ole vasta-aiheita. Potilaat täytyy saattaa tietoisiksi riskeistä, jotka

liittyvät viivästyneeseen ripuliin, joka voi olla heikentävä tai harvoissa tapauksissa hengenvaarallinen, sillä jatkuvat löysät tai vetiset ulosteet voivat johtaa elimistön kuivumiseen, elektrolyyttipäatasapainoon, koliittiin, gastrointestinaaliseen haavaan, infektiin tai sepsikseen. Heti ensimmäisen nestemäisen ulosteen esiintyessä potilaan täytyy alkaa juoda suuria määriä elektrolyyttejä sisältävää juomaa. Potilailla tulee olla loperamidia (tai vastaavaa) valmiina saatavilla myöhäisen ripulin hoidon aloittamiseen. Loperamidin käyttö on aloitettava ensimmäisten huonosti muodostuneiden tai löysien ulosteiden esiintyessä tai heti, kun suoli toimii useammin kuin tavallisesti (enintään 16 mg/päivä). Loperamidia tulee antaa, kunnes potilaalla ei ole ripulia vähintään 12 tuntiin. Vaikean ripulin välttämiseksi lopeta kaikkien laktoosia sisältävien tuotteiden käyttö, pidä huolta nesteytyksestä ja noudata vähärasvaista ruokavaliota.

Jos ripuli jatkuu, vaikka potilas saa loperamidia pidempään kuin 24 tuntia, on harkittava suun kautta otettavan antibiootin (esim. fluorokinoloni 7 päivän ajan) lisäämistä hoitoon. Loperamidia ei saa käyttää 48 tuntia pidempään yhtäjaksoisesti suolilaman riskin vuoksi. Jos ripuli kestää pidempään kuin 48 tuntia, lopeta loperamidihoito, seuraa ja korvaa nestemäisiä elektrolyyttejä ja jatka antibioottihoitoa, kunnes ripuliin liittyvät oireet häviävät.

Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa ennen kuin ripuli lieventyy $\leq$ luokkaan 1 (2–3 ulostuskertaa/vrk enemmän kuin ennen hoitoa).

Luokan 3 tai 4 ripulin jälkeen seuraavaa ONIVYDE pegylated liposomal -annosta tulee pienentää (ks. kohta 4.2).

Kolinergiset reaktiot

Varhain alkaneeseen ripuliin saattaa liittyä kolinergisiä oireita, kuten nuhaa, lisääntynyttä syljenieritystä, punastelua, runsasta hikoilua, brakykardiaa, mioosia ja hyperperistaltiikkaa. Jos potilaalla ilmenee kolinergisiä oireita, hänelle on annettava atropiinia.

Yliherkkyyssreaktiot, mukaan lukien akuuttiin infuusioon liittyvät reaktiot

ONIVYDE pegylated liposomal -hoitoa saaneilla potilaille raportoitiin esiintyneen infuusioreaktioita, joita olivat pääasiassa ihottuma, nokkosihottuma, periorbitaalinen ödeema ja kutina. Uusia haittatapahtumia (kaikki luokan 1 tai 2 oireita) ilmaantui yleensä varhain ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aikana, ja vain kahdella potilaalla kymmenestä ilmeni haittatapahtumia viidennen annoksen jälkeen. Yliherkkyyssreaktioita, mukaan lukien akuutteja infuusioreaktioita, anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita ja angioedeemaa, voi ilmetä. ONIVYDE pegylated liposomal -hoito on keskeytettävä, jos vaikeita yliherkkyyssreaktioita ilmenee (ks. kohta 4.2).

Aiempi Whipplen leikkaus

Whipplen leikkauksen läpikäyneillä potilailla on tavallista suurempi riski saada vakavia infektoita, kun ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta on annettu yhdessä 5-FU:n ja leukovoriinin kanssa. Potilaita on seurattava infektioiden oireiden varalta.

Verisuonistosairaudet

ONIVYDE pegylated liposomal -hoitoon on liittynyt tromboembolisia tapahtumia, kuten keuhkoemboliaa, laskimotrombooseja ja valtimotromboembolioita. Potilaan anamneesi on selvitettävä tarkoin, jotta voidaan tunnistaa potilaat, joilla on kasvaimen lisäksi useita riskitekijöitä. Potilaille pitää kertoa tromboemboolian oireista ja löydöksistä, ja heitä pitää kehottaa ottamaan heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos heille ilmaantuu tällaisia oireita tai löydöksiä.

Keuhkotoksisuus

Interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia, kuolemaan johtaneita tapahtumia on ilmennyt potilailla, jotka ovat saaneet ei-liposomaalista irinotekaania. NAPOLI-3-tutkimuksessa raportoitiin keuhkotulehdusta 0,3 %:lla potilaista, jotka saivat ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta yhdessä oksaliplatiinin ja 5-FU/LV:n kanssa. Riskitekijöitä ovat muun muassa olemassa oleva keuhkosairaus, keuhkoille toksisten lääkevalmisteiden käyttö, kantasoluryhmiä stimuloivat

kasvutekijät tai aiempi sädehoito. Potilaita, joilla on riskitekijöitä, on tarkkailtava huolellisesti hengitystieoireiden varalta ennen ONIVYDE pegylated liposomal -hoitoa sekä sen aikana. Pienellä osalla potilaista, jotka osallistuivat irinotekaaniin kliiniseen tutkimukseen, havaittiin retikulonodulaarinen kuvio keuhkoröntgenkuvassa. ONIVYDE pegylated liposomal -hoito tulee keskeyttää välittömästi, jos ilmaantuu uutta tai etenevää hengenahdistusta, yskää tai kuumetta, kunnes diagnostinen arviointi on tehty. ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen anto on lopetettava, jos potilas saa varmistetun interstitiaalisen keuhkosairausdiagnoosin (ks. kohta 4.2).

Maksan toimintahäiriö

Potilailla, joilla oli hyperbilirubinemia, oli korkeampi SN-38-kokonaispitoisuus (ks. kohta 5.2), minkä vuoksi neutropeniariski oli suurempi. Jos potilaan kokonaisbilirubiini on 1,0-2,0 mg/dl, hänen täydellistä verenkuvansa on seurattava säännöllisesti. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on maksan toimintahäiriö (bilirubiini > 2 kertaa normaalin yläraja [ULN], transaminaasit > 5 kertaa ULN). Varovaisuutta on noudatettava, kun ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta annetaan yhdessä muiden hepatotoksisten aineiden kanssa, erityisesti, jos potilaalla on maksan toimintahäiriö.

Alipainoiset potilaat (painoindeksi < 18,5 kg/m²)

NAPOLI-1-tutkimuksessa 5 alipainoisella potilaalla 8:sta esiintyi luokan 3 tai 4 haittavaikutus, useimmiten myelosuppressio, ja 7 potilasta 8:sta tarvitsi annoksen säätöä, kuten annoksen viivästämistä, annoksen pienentämistä tai annoksenannon lopettamista. Varovaisuutta on noudatettava, jos ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käytetään potilaille, joiden painoindeksi on < 18,5 kg/m².

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 33,1 mg natriumia per injektioampulli, mikä vastaa 1,65 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiedot muiden lääkkeiden yhteisvaikutuksista ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen kanssa on otettu tieteellisestä kirjallisuudesta ei-liposomaalista irinotekaania koskevista julkaisuista.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen käyttöön vaikuttavat yhteisvaikutukset

Voimakkaat CYP3A4:n indusorit

Jos potilas saa samanaikaisesti ei-liposomaalista irinotekaania ja CYP3A4-entsyymiä indusoivia antikonvulsanteja fenytoiniä, fenobarbitaalia tai karbamatsepiiniä, hänen altistumisensa irinotekaaniin (AUC-arvo pienenee 12 % mäkikuisman ja 57–79 % fenytoiinin, fenobarbitaalin tai karbamatsepiinin kanssa) ja SN-38:lle (AUC-arvo pienenee 42 % mäkikuisman ja 36–92 % fenytoiinin, fenobarbitaalin tai karbamatsepiinin kanssa) heikentyy merkittävästi. Sen vuoksi ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen samanaikainen anto CYP3A4:n indusorien kanssa saattaa heikentää systeemistä altistumista ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteelle.

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät ja UGT1A1:n estäjät

Potilaiden altistuminen SN-38:lle on kasvanut 109 % silloin, kun potilaat ovat saaneet samanaikaisesti ei-liposomaalista irinotekaania ja ketokonatsolia, joka on CYP3A4:n ja UGT1A1:n estäjä. Sen vuoksi ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen samanaikainen anto muiden CYP3A4:n estäjien (esim. greippimehu, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, lopinaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, vorikonatsoli) kanssa saattaa lisätä systeemistä altistumista ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteelle. Ei-liposomaalisen irinotekaaniin ja ketokonatsolin lääkeyhteisvaikutukseen perustuen ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen samanaikainen anto muiden UGT1A1:n estäjien (esim. atatsanaviiri, gemfibrotsiili, indinaviiri, regorafeniibi) kanssa saattaa myös lisätä systeemistä altistumista ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteelle.

Samanaikainen ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-annostelu ei muuta ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen farmakokinetiikkaa populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Antineoplastiset lääkeaineet (mukaan lukien flusytosiini, joka on 5-fluorourasiilin aihiolääke)
Muut antineoplastiset lääkeaineet, joiden haittavaikutusprofiili on samankaltainen, voivat pahentaa irinotekaanin haittavaikutuksia, kuten myelosuppressiota.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aikana ja 7 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä kondomia ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aikana ja 4 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole riittävästi tietoja ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste voi raskaana oleville naisille annettuna vahingoittaa sikiötä, sillä pääainesosa irinotekaani on todettu sikiötoksiseksi ja teratogeeniseksi eläimillä (ks. kohta 5.3). Sen vuoksi eläinkokeiden tulosten ja irinotekaanin vaikutusmekanismin perusteella ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista. Jos ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi hoitoa saadessaan, hänelle tulee kertoa mahdollisesta vaarasta sikiölle.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Koska ONIVYDE pegylated liposomal saattaa aiheuttaa imeväisille vakavia haittavaikutuksia rintaruokinnan aikana, ONIVYDE pegylated liposomal on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Potilaat eivät saa imettää kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Ei-liposomaalisen irinotekaanin todettiin aiheuttavan eläimille urosten ja naaraiden sukuelinten surkastumista useiden päivittäisten irinotekaaniannostojen jälkeen (ks. kohta 5.3). Harkitse ennen ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aloittamista neuvonnan antamista potilaalle sukusolujen ottamisesta säilöön.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Hoidon aikana potilaiden tulee olla varovaisia ajaessaan tai koneita käyttäessään.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä oksaliplatiinin, 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin (NALIRIFOX) kanssa

Seuraavia haittavaikutuksia, joiden arvioitiin mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen antoon, raportoitiin 370 potilaalla, joita hoidettiin yhdessä oksaliplatiini/5-FU/LV:n kanssa ja jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet kemoterapiaa haiman metastaattiseen adenokarsinoomaan.

Yleisimmät haittavaikutukset (yleisyys ≥ 20 %) olivat: ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vähentynyt ruokahalu, väsymys, heikkous, neutropenia, pienentynyt neutrofiilimäärä ja anemia. Yleisimmät vaikeat haittavaikutukset (≥ 5 % luokka 3 tai 4) olivat: ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vähentynyt ruokahalu, väsymys, heikkous, neutropenia, pienentynyt neutrofiilimäärä, anemia ja hypokalemia. Yleisimmät vakavat haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat: ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja dehydraatio. ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen käytön pysyvään lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 9,5 % potilaista. Yleisin hoidon lopettamiseen johtanut haittavaikutus oli neutropenia.

Haittatapahtumista johtuneita ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen annoksen pienentämiä (syysuhteen arvioinnista riippumatta) esiintyi 52,4 %:lla potilaista. Yleisimmät annoksen pienentämiseen johtaneet haittavaikutukset (≥ 5 %) olivat: ripuli, pahoinvointi, neutropenia ja pienentynyt neutrofiilimäärä.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste keskeytettiin haittatapahtumien takia (syysuhteen arvioinnista riippumatta) 1,9 % potilaista. Yleisimmät keskeytykseen johtaneet haittatapahtumat olivat yliherkkyys ja infuusioon liittyvät reaktiot, joita esiintyi 0,5 %:lla potilaista.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

Seuraavia haittavaikutuksia, liittyvän ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen antoon, raportoitiin 264 potilaalla, joilla oli haiman metastaattinen adenokarsinooma ja joita hoidettiin gemsitabiinipohjaista hoitoa seuraavan sairauden etenemisen jälkeen.

Yleisimmät ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:n haittavaikutukset (yleisyys ≥ 20 %) olivat: ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vähentynyt ruokahalu, neutropenia, väsymys, heikkous, anemia, suutulehdus ja pyreksia. Yleisimmät ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon vakavat haittavaikutukset (≥ 2 %) olivat ripuli, oksentelu, kuumeinen neutropenia, pahoinvointi, pyreksia, sepsis, dehydraatio, septinen shokki, pneumonia, akuutti renaalinen vajaatoiminta ja trombosytopenia. Pysyvään hoidon lopettamiseen johtaneiden haittavaikutusten prosenttiluku oli 11 % ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-ryhmässä.

Yleisimmin raportoidut hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat infektio ja ripuli ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-ryhmässä.

Haittavaikutustaulukko

Tässä kohdassa kuvatut haittavaikutukset perustuvat tutkimustietoihin ja kokemukseen ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen markkinoille tulon jälkeisestä käytöstä.

ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aikana mahdollisesti esiintyvät haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan (taulukko 3).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmä- ja yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyysluokat ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)* ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 4: ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteella hoidetuilla potilailla raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokitus Esiintymistiheys*	Yhdessä oksaliplatiini/5-FU/LV:n kanssa (NAPOLI-3)	Yhdessä 5-FU/LV:n kanssa (NAPOLI-1 ja markkinoille saattamista seuraava kokemus)
Infektiot		
Yleiset	Sepsis, Virtsatieinfektio, Kandidainfektio, Nenänielutulehdus	Septinen sokki, Sepsis, Pneumonia, Kuumeinen neutropenia, Gastroenteriitti, Sammas
Melko harvinaiset	Divertikuliitti, Pneumonia, Peräaukon absessi, Kuumeinen infektio, Gastroenteriitti, Limakalvoinfektio, Suun sieni-infektio, Clostridium difficile -infektio, Sidekalvotulehdus, Furunkkeli, Herpes simplex, Kurkunpääntulehdus, Parodontiitti, Märkärakkulainen ihottuma, Sinuiitti, Hammasinfektio, Vulvovaginaalinen sieni-infektio	Sappitieperäinen sepsis
Hyvänlaatuiset, pahanlaatuiset ja määrittelemättömät neoplasmat (mukaan lukien kystat ja polyypit)		
Melko harvinaiset	Kasvaimen ympäristön edeema	
Veri ja imukudos		
Hyvin yleiset	Anemia, Neutropenia, Trombosytopenia	Neutropenia, Leukopenia, Anemia, Trombosytopenia
Yleiset	Kuumeinen neutropenia, Leukopenia, Lymfopenia	Lymfopenia
Melko harvinaiset	Pansytopenia, Hemolyyttinen anemia	
Immuunijärjestelmä		
Melko harvinaiset	Yliherkkyys	Yliherkkyys
Tuntematon		Anafylaktinen/Anafylaksian kaltainen reaktio, Angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Hyvin yleiset	Hypokalemia, Vähentynyt ruokahalu	Hypokalemia, Hypomagnesemia, Dehydraatio, Vähentynyt ruokahalu
Yleiset	Dehydraatio, Hyponatremia, Hypofosfatemia, Hypomagnesemia, Hypoalbuminemia, Hypokalsemia	Hypoglykemia, Hyponatremia, Hypofosfatemia
Melko harvinaiset	Elektrolyyttipäätasapaino, Hyperkalsemia, Solukuolema, Hypokloremia, Kihti, Hyperglykemia, Hyperkalemia, Raudanpuutos, Aliravitsemus	
Psyykkiset häiriöt		
Yleiset		Unettomuus
Melko harvinaiset	Unettomuus, Sekavuustila, Masennus, Neuroosi	
Hermosto		
Hyvin yleiset	Perifeerinen neuropatia, Dysgeusia, Parestesia	Heitehuimaus

Elinjärjestelmäluokitus Esiintymistiheys*	Yhdessä oksaliplatiini/5-FU/LV:n kanssa (NAPOLI-3)	Yhdessä 5-FU/LV:n kanssa (NAPOLI-1 ja markkinoille saattamista seuraava kokemus)
Yleiset	Vapina, Hermostotoksisuus, Dysestesia, Kolinerginen oireyhtymä, Päänsärky, Heitehuimaus	Kolinerginen oireyhtymä, Dysgeusia
Melko harvinaiset	Kohtaus, Aivoverenvuoto, Aivojen iskemia, Iskeeminen aivohalvaus, Hajuaistittomuus, Ageusia, Tasapainohäiriö, Liikaunisuus, Hypestesia, Älyllinen toimintarajoitteisuus, Letargia, Muistin heikkeneminen, Pyörtymistä enteilevät oireet, Synkopee, Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö	
Silmät		
Yleiset	Näön hämärtyminen	
Melko harvinaiset	Silmän ärsytys, Heikentynyt näöntarkkuus	
Kuulo ja tasapainoelin		
Melko harvinaiset	Huimaus	
Sydän		
Yleiset	Takykardia	Hypotensio
Melko harvinaiset	Angina pectoris, Akuutti sydäninfarkti, Sydämentykytykset	
Verisuonisto		
Yleiset	Hypotensio, Tromboembolinen tapahtuma	Keuhkoembolia, Tromboembolinen tapahtuma
Melko harvinaiset	Hypertensio, Ääreisosien kylmyys, Hematooma, Flebiitti	
Hengityselimet, rintakehä, välikarsina		
Yleiset	Keuhkoembolia, Nikotus, Hengenahdistus, Nenäverenvuoto	Hengenahdistus, Dysfonia
Melko harvinaiset	Suunielun kipu, Yskä, Hyperoksia, Nenän inflammaatio, Atelektaasi, Dysfonia, Pneumoniitti	Hypoksia, Interstitiaalinen keuhkosairaus (mukaan lukien pneumoniitti)
Ruoansulatuselimistö		
Hyvin yleiset	Ripuli, Pahoinvointi, Oksentelu, Vatsakipu/Epämukavuuden tunne, Suutulehdus	Ripuli, Oksentelu, Pahoinvointi, Vatsakipu, Suutulehdus
Yleiset	Koliitti, Enterokoliitti, Ummetus, Kuiva suu, Ilmavaivat, Vatsan turpoaminen, Dyspepsia, Ruokatorven refluksitauti, Peräpukamat, Nieleleshäiriö	Koliitti, Peräpukamat
Melko harvinaiset	Gastrointestinaalinen toksisuus, Pohjukaissuolen tukos, Ulosteenpidätyskyvyttömyys, Aftahaavauma, Suun dysestesia, Suukipu, Kielen sairaus, Peräaukkofissuura, Suupielitulehdus, Kivulias ulostaminen, Suun parestesia, Hammaskaries, Röyhtäily, Mahalaukun toiminnallinen häiriö, Mahatulehdus, Iensairaus, ienkipu, Veriuloste,	Ruokatorvitulehdus, Peräsuolitulehdus

Elinjärjestelmäluokitus Esiintymistiheys*	Yhdessä oksaliplatiini/5-FU/LV:n kanssa (NAPOLI-3)	Yhdessä 5-FU/LV:n kanssa (NAPOLI-1 ja markkinoille saattamista seuraava kokemus)
	hampaiden hyperestesia, Suolilama, Huulen turvotus, Suun haavauma, Ruokatorvikouristus, Parodontaalisairaus, Peräsuolen verenvuoto	
Maksa ja sappi		
Yleiset	Hyperbilirubinemia	Hypoalbuminemia
Melko harvinaiset	Sappitietulehdus, Toksinen maksatulehdus, Kolestaasi, Maksan sytolyysi	
Iho ja ihonalainen kudος		
Hyvin yleiset	Kaljuus	Kaljuus
Yleiset	Kuiva iho, Palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä, Ihottuma, Ihon hyperpigmentaatio	Kutina
Melko harvinaiset	Kutina, Runsas hikoilu, Suurirakkulainen ihottuma, Yleistynyt kesivä punaiho, Eryteema, Kynsitoksisuus, Näppylä, Petekiat, Psoriaasi, Herkkä iho, Ihon eksfoliaatio, Ihon leesio, Teleangiektasia, Nokkosihottuma	Nokkosihottuma, Ihottuma, Kynnen värimuutos
Tuntematon		Eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Yleiset	Lihashyökkös, Lihassärky, Lihasspasmit	
Melko harvinaiset	Nivelsärky, Selkäkipu, Luukipu, Raajakipu, Moniniveltulehdus	
Munuaiset ja virtsatiet		
Yleiset	Akuutti munuaisvaurio	Akuutti renaalinen vajaatoiminta
Melko harvinaiset	Munuaisten toiminnan heikentyminen, Munuaisten vajaatoiminta, Dysuria, Proteinuria	
Sukupuolielimet ja rinnat		
Melko harvinaiset	Ulkosynnyttimien ja emättimen kuivuus	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Hyvin yleiset	Heikkous, Limakalvotulehdus	Pyreksia, Perifeerinen edeema, Limakalvotulehdus, Heikkous
Yleiset	Pyreksia, Edeema, Vilunväristykset	Infuusion liittyvä reaktio, Edeema
Melko harvinaiset	Huonovointisuus, Yleisen fyysisen terveyden heikentyminen, Inflammaatio, Monielinläiriö-oireyhtymä, Influenssan kaltaisen sairaus, Ei-sydänperäinen rintakipu, Kainalokipu, Rintakipu, Hypotermia, Kipu, Kasvojen Turvotus, Huono Lämpötilansieto, Kseroosi	
Tutkimukset		
Hyvin yleiset	Alentunut paino	Alentunut paino

Elinjärjestelmäluokitus Esiintymistiheys*	Yhdessä oksaliplatiini/5-FU/LV:n kanssa (NAPOLI-3)	Yhdessä 5-FU/LV:n kanssa (NAPOLI-1 ja markkinoille saattamista seuraava kokemus)
Yleiset	Suurentuneet transaminaasiarvot (ASAT- ALAT), Suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, Suurentunut gammaglutamyyli transferaasiarvo, Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	Suurentunut bilirubiiniarvo, Suurentuneet transaminaasiarvot (ASAT- ALAT), Suurentunut INR- arvo
Melko harvinaiset	Suurentunut INR-arvo, Pienentynyt kokonaisproteiiniarvo, Pienentynyt munuaisten kreatiniinipuhdistuma, Pidentynyt sydänsähkökäyrän QT-aika, Suurentunut monosyyttimäärä, Suurentunut troponiini 1 -arvo	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		
Yleiset	Infuusioon liittyvä reaktio	

* Harvinaisia tapauksia ei voida arvioida NAPOLI-1-tutkimuksesta pienen otoskoon vuoksi.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Myelosuppressio

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä oksaliplatiinin, 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

Kuolettavia tapahtumia olivat kuumeinen neutropenia tai pansytopenia, kumpaakin esiintyi 0,3 %:lla NALIRIFOX-ryhmän potilaista.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa
Myelosuppressio (neutropenia/leukopenia, trombositopenia ja anemia) oli yleisempi ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-ryhmässä verrattuna 5-FU/LV-kontrolliryhmään.

Neutropenia/leukopenia

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä oksaliplatiinin, 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

Luokan 3 tai 4 leukopeniaa esiintyi 0,8 %:lla potilaista, jotka saivat NALIRIFOX-hoitoa. NAPOLI-3-tutkimuksessa, jossa ONIVYDE pegylated liposomal plus oxaliplatin/5-FU/LV (NALIRIFOX) -hoitoa verrattiin gemsitabiini plus nab-paklitakseli (Gem+NabP) -hoitoon, turvallisuustiedot osoittivat neutropenian korkeamman esiintymisen raportoinnin Gem+NabP-ryhmässä. Luokan 3 tai 4 neutropeniaa, pienentynyt neutrofiilimäärän ja kuumeista neutropeniaa esiintyi vastaavasti 14,1 %, 9,7 % ja 1,9 % potilaista, jotka saivat NALIRIFOX-hoitoa.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa
Neutropenia/leukopenia oli merkittävin tärkeä hematologinen toksisuus. Vähintään luokan 3 neutropeniaa esiintyi yleisemmin potilailla, joita hoidettiin ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:llä (27,4 %) verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin 5-FU/LV:llä (1,5 %). Neutropeenistä kuumetta/sepsistä ilmeni yleisemmin ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-yhdistelmäryhmässä [neljällä potilaalla (3,4 %)] verrattuna 5-FU/LV-kontrolliryhmään [yhdeällä potilaalla (0,7 %)]. Nadiirin saavuttamisen mediaaniaika $\geq$ luokan 3 neutropenialle on 23 (vaihteluväli 8–104) päivää ensimmäisen ONIVYDE pegylated liposomal -hoitoannoksen jälkeen.

Trombosytopenia

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä oksaliplatiinin, 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

Luokan 3 tai 4 trombosytopeniaa esiintyi 0,5 %:lla potilaista, jotka saivat NALIRIFOX-hoitoa.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

Vähintään luokan 3 trombosytopeniaa esiintyi 2,6 %:lla potilaista, joita hoidettiin ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:llä ja 0 %:lla potilaista, joita hoidettiin 5-FU/LV:llä.

Anemia

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä oksaliplatiinin, 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

Luokan 3 tai 4 anemiasia esiintyi 7,3 %:lla potilaista, jotka saivat NALIRIFOX-hoitoa.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

Vähintään luokan 3 anemiasia esiintyi 10,3 %:lla potilaista, joita hoidettiin ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:llä ja 6,7 %:lla potilaista, joita hoidettiin 5-FU/LV:llä.

Akuutti munuaisten vajaatoiminta

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä oksaliplatiinin, 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

NAPOLI-3-tutkimuksessa munuaisten toiminnan heikentyminen esiintyi 0,3 %:lla potilaista ja se oli luokan 3 tai 4, munuaisten vajaatoimintaa esiintyi luokissa 1–4 0,5 %:lla potilaista, joista 0,3 % oli luokan 3 tai 4, akuuttia munuaisvauriota esiintyi luokissa 1–4 1,1 %:lla potilaista, joista 0,8 % oli luokan 3 tai 4 potilailla, jotka saivat NALIRIFOX-hoitoa. Suurentunutta veren kreatiniinipitoisuutta esiintyi kaikissa luokissa 1–4 1,4 %:lla potilaista, joista 0,3 % oli luokan 3 tai 4, pienentynyttä munuaisten kreatiniinipuhdistumaa esiintyi luokissa 1 tai 2 0,3 %:lla potilaista, jotka saivat NALIRIFOX-hoitoa. Oli vain yksi tapaus (0,3 %) kuolemaan johtanutta munuaisten vajaatoimintaa NALIRIFOX-ryhmässä.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

NAPOLI-1-tutkimuksessa munuaisten toimintahäiriötä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu yleensä potilailla, joilla on vähentynyt nestetilavuus pahoinvoinnin/oksentelun ja/tai ripulin vuoksi. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa raportoitiin 6 potilaalla 117:stä (5,1 %) ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-ryhmässä.

Ripuli ja siihen liittyvät haittavaikutukset

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä oksaliplatiinin, 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

NAPOLI-3-tutkimuksessa turvallisuustiedot osoittivat ripulin korkeamman esiintymisen NALIRIFOX-ryhmässä raportoituina kaikissa luokissa ja luokissa 3 tai 4. Luokan 1–4 ripulia esiintyi 64,3 %:lla potilaista ja luokan 3 tai 4 ripulia esiintyi 19,5 %:lla potilaista, jotka saivat NALIRIFOX-hoitoa. Kolinergisten reaktioiden, kuten nuhan, rinorreaan, syljen liikaerityksen, punastumisen, kuumien aaltojen ja lisääntyneen kyynelnesteen erityksen, esiintymistä raportoitiin potilailla, jotka saivat NALIRIFOX-hoitoa.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

NAPOLI-1-tutkimuksessa luokan 3 tai 4 ripulia esiintyi 12,8 %:lla potilaista, jotka saivat ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:tä. Potilailla, joilla oli viivästynyttä ripulia, mediaaniaika viivästyneen ripulin alkamiselle oli 8 päivää edellisestä ONIVYDE pegylated liposomal -annoksesta. Varhaista ripulia, joka ilmaantuu tyypillisesti ≤ 24 tuntia annoksenannon jälkeen, voi esiintyä, ja se on yleensä ohimenevää. Varhain alkaneeseen ripuliin saattaa myös liittyä kolinergisiä oireita, muun

muassa nuhaa, syljen liikaeritystä, punastumista, hikoilua, brakykardiaa, mioosia ja hyperperistaltiikkaa, joista viimeksi mainittu voi aiheuttaa vatsan kouristelua. Ripulin varhaista alkamista esiintyi 29,9 %:lla potilaista ja kolinergisiä tapahtumia 3,4 %:lla potilaista, jotka saivat Onivyde+5-FU/LV:tä.

Infuusioreaktio

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä oksaliplatiinin, 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

NAPOLI-3-tutkimuksessa infuusioon liittyviä reaktioita esiintyi 1,4 %:lla potilaista, jotka saivat NALIRIFOX-hoitoa. Kaikki olivat lieviä tai keskivaikeita (luokka 1 ja 2).

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

NAPOLI-1-tutkimuksessa akuutteja infuusioreaktioita raportoitiin 6,8 %:lla potilaista ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-ryhmässä.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Kaiken kaikkiaan suuria kliinisiä eroja turvallisuudessa ei raportoitu ≥ 65 -vuotiaiden ja < 65 -vuotiaiden potilaiden välillä.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä oksaliplatiinin, 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

NAPOLI-3-tutkimuksessa mediaani-ikä oli 65 vuotta (vaihteluväli 20–85). 50,1 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita, joista 6,9 % oli vähintään 75-vuotiaita. Turvallisuustiedot ikäryhmittäin olivat yhdenmukaiset NALIRIFOX-ryhmän tietojen kanssa koko potilasjoukossa.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste yhdessä 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa

NAPOLI-1-tutkimuksessa havaittiin korkeampi keskeyttämisprosentti ≥ 65 -vuotiaiden potilaiden ja < 65 -vuotiaiden potilaiden välillä, joita hoidettiin ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:llä (vastaavasti 14,8 % ja 7,9 %), ja joissain tapauksissa haittavaikutukset eivät hävinneet. Luokan 3 tai sitä korkeammat ja vakavat hoidon aikana ilmenevät haittavaikutukset olivat yleisempiä < 65 -vuotiailla potilailla (84,1 % ja 50,8 %) verrattuna ≥ 65 -vuotiaisiin potilaisiin (68,5 % ja 44,4 %). Sitä vastoin > 75 -vuotiailla potilailla (n = 12) esiintyi useammin vakavia haittavaikutuksia, annoksen viivettä, annoksen pienentämistä ja keskeyttämistä verrattuna ≤ 75 -vuotiaisiin potilaisiin (n = 105), kun heitä hoidettiin ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:llä haiman adenokarsinoomatutkimuksessa.

Aasialaiset potilaat

NAPOLI-1-tutkimuksessa aasialaisilla potilailla havaittiin valkoihoisia vähemmän ripulia [14 (19,2 %) valkoihoisella 73:sta oli $\geq$ luokan 3 ripuli, ja yhdellä aasialaisella 33:sta (3,3 %) oli $\geq$ luokan 3 ripuli], mutta heillä esiintyi enemmän ja vaikeampaa neutropeniaa. Potilailla, jotka saivat ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:tä, $\geq$ luokan 3 neutropeniaa esiintyi enemmän aasialaisilla potilailla [18 potilaalla 33:sta (55 %)] kuin valkoihoisilla potilailla [13 potilaalla 73:sta (18 %)]. Neutropeenistä kuumetta / neutropeenistä sepsistä raportoitiin esiintyneen 6 %:lla aasialaisista potilaista mutta vain 1 %:lla valkoihoisista potilaista. Tämä tulos on yhdenmukainen populaatiofarmakokineettisen analyysin kanssa, joka osoitti, että aasialaisten altistuminen irinotekaaniin on alhaisempi ja altistuminen irinotekaaniin aktiiviselle metaboliitille SN-38:lle on korkeampi kuin valkoihoisilla.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa ei-liposomaalista irinotekania annettiin viikoittaisina annoksina, potilailla, joiden seerumin kokonaisbilirubiinipitoisuudet (1,0–2,0 mg/dl) olivat lähtötasolla

kohtalaisen koholla, oli merkittävästi suurempi todennäköisyys saada ensimmäisen syklin luokan 3 tai 4 neutropenia kuin niillä, joiden bilirubiinipitoisuudet olivat alle 1,0 mg/dl.

Potilaat, joilla on UGT1A1-alleeli

Yksilöillä, jotka ovat 7/7 homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille, on suurempi ei-liposomaalisesta irinotekaanista johtuva neutropenian riski. NAPOLI-1-tutkimuksessa $\geq$ luokan 3 neutropenian esiintyvyys näillä potilailla [2 potilaalla 7:stä (28,6 %)] oli samanlaista kuin potilailla, jotka eivät olleet homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille ja jotka saivat ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta aloitusannoksena 70 mg/m² [30 potilasta 110:stä (27,3 %)] (ks. kohta 5.1). Tätä havaintoa ei arvioitu NAPOLI-3-tutkimuksessa.

Alipainoiset potilaat (painoindeksi < 18,5 kg/m²)

NAPOLI-1-tutkimuksessa 5 alipainoisella potilaalla 8:sta esiintyi luokan 3 tai 4 haittavaikutus, useimmiten myelosuppressio, ja 7 potilasta 8:sta tarvitsi annoksen säätöä, kuten annoksen viivästämistä, annoksen pienentämistä tai annoksen annon lopettamista (ks. kohta 4.4). Tätä havaintoa ei arvioitu NAPOLI-3-tutkimuksessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta annettiin enintään 210 mg/m² :n annoksina potilaille, joilla oli eri syöpiä. Näiden potilaiden saamat haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin ne, joita raportoitiin suositellulla annoksella ja hoito-ohjelmalla.

Ei-liposomaalisen irinotekaanin yliannostuksista on raportoitu, kun annokset ovat olleet noin kaksinkertaisia verrattuna irinotekaanin terapeuttiseen annokseen. Yliannostus saattaa johtaa kuolemaan. Merkittävimmät raportoidut haittavaikutukset olivat vaikea neutropenia ja vaikea ripuli.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen yliannostukseen ei ole tunnettua vastalääkettä. Maksimaaliseen tukihoitoon on ryhdyttävä, jotta voidaan estää ripulista aiheutuva elimistön kuivuminen ja hoitaa mahdolliset infektiokomplikaatit.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Topoisomeraasi I:n estäjät. ATC-koodi: L01CE02

Vaikutusmekanismi

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen vaikuttava aine on irinotekaani (topoisomeraasi I:n estäjä), joka on kapseloituneena lipidikaksoiskerrokseen vesikkeliin tai liposomiin.

Irinotekaani on kamptotekiinin johdos. Kamptotekiinit estävät spesifisesti entsyymi DNA-topoisomeraasi I:tä. Irinotekaani ja sen aktiivinen metaboliitti SN-38 sitoutuvat reversiibelisti topoisomeraasi I-DNA -kompleksiin ja aiheuttavat yksiketjuiseen DNA:han vaurioita, jotka salpaavat DNA:n replikaatiohaarukan ja aiheuttavat sytotoksisuuden. Irinotekaani metaboloituu

karboksyyliesteriäsin vaikutuksesta SN-38:ksi. SN-38 on arviolta 1 000 kertaa voimakkaampi ihmisen ja jyrsijöiden kasvainsolulinjoista puhdistetun topoisomeraasi I:n estäjä kuin irinotekaani.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eläinmalleissa ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen on osoitettu laajentavan irinotekaaniin plasmatasoja ja pidentävän altistusta aktiiviselle metaboliitille SN-38:lle kasvaimen sijaintikohdassa.

Kliininen teho ja turvallisuus

NAPOLI-3

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen turvallisuutta ja tehoa yhdessä oksaliplatiinin, 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin kanssa (NALIRIFOX) arvioitiin NAPOLI-3-tutkimuksessa, satunnaistettu, avoin, aktiivisesti kontrolloitu monikeskustutkimus. Tutkimukseen otettiin mukaan 770 potilasta, joilla oli haiman metastaatinen adenokarsinooma ja jotka eivät olleet saaneet aikaisemmin kemoterapiaa metastaattisessa tilassa. Satunnaistaminen jaettiin alueen, maksan metastaasien ja ECOG-toimintakykyluokan mukaan. Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan yhtä seuraavista hoitoryhmistä:

NALIRIFOX: ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² infuusiona laskimoon 90 minuutin aikana, jonka jälkeen he saivat oksaliplatiinia 60 mg/m² infuusiona laskimoon 120 minuutin aikana, jonka jälkeen he saivat leukovoriinia 400 mg/m² infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana, jonka jälkeen he saivat 5-FU:ta 2 400 mg/m² infuusiona laskimoon 46 tunnin aikana. Annostelu tapahtui kahden viikon välein.

Gem+NabP: Nab-paklitakseli 125 mg/m² infuusiona laskimoon 35 minuutin aikana, jonka jälkeen he saivat gemsitabiinia 1 000 mg/m² infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana päivinä 1, 8 ja 15 kussakin 28 päivän syklistä.

Potilaat, jotka olivat homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille aloittivat ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen samalla annoksella (50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta) ja heitä seurattiin tarkasti turvallisuuden suhteen.

Hoito jatkui RECIST V1.1-kriteerien määrittelemään sairauden etenemiseen saakka tai kunnes toksisuutta ei voinut hyväksyä. Kasvaimen tilan arviointi tehtiin lähtötilanteessa ja sen jälkeen kahdeksan viikon välein päätutkijan arvioinnin mukaan RECIST v1.1-kriteerien mukaisesti.

Pääasialliset tehokkuuden tulostulokset olivat kokonaiselossaolo (overall survival, OS), etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS) ja objektiivinen vaste (objective response rate, ORR).

Lähtötilanteen väestötiedot ja potilaisuuden ominaisuudet olivat seuraavat: mediaani-ikä 65 vuotta (vaihteluväli: 20–85), 50 % vähintään 65-vuotiaita, 56 % miehiä, 83 % valkoihoisia, 5 % aasialaisia, 3 % tummaihoisia tai afroamerikkalaisia, ECOG-toimintakykyluokka oli 0 43 %:lla tai 1 57 %:lla potilaista, 87 % maksan metastaaseja.

NAPOLI-3-tutkimus osoitti tilastollisesti merkittävän parannuksen kokonaiselossaolossa (OS) ja etenemättömyysajassa (PFS) NALIRIFOX-ryhmässä Gem+NabP-ryhmään verrattuna alkuperäisen luokittelun määritelmän mukaisesti tilastollisen analyysin suunnitelmassa. Mediaani OS oli 11,1 kuukautta (95 %:n CI: 10,0; 12,1; HR 0,84 [95 %:n CI: 0,71; 0,99]; p = 0,04) NALIRIFOX-ryhmässä ja 9,2 kuukautta (95 %:n CI: 8,3; 10,6) Gem+NabP-ryhmässä lopullisessa analyysissä. Päivitetyt OS-analyysin tulokset esitetään yhteenvedona taulukossa 5 ja kuvassa 1 (OS).

Taulukko 5: Tehokkuustulokset kliinisestä NAPOLI-3-tutkimuksesta

	NALIRIFOX (N = 383)	Gem+NabP (N = 387)
Päivitetty kokonaiselossaolo, katkaisupiste = 3. lokakuuta 2023		
Kuolemien lukumäärä, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Mediaani OS (kuukautta)	11,1	9,2
(95 % CI)	(10,0; 12,1)	(8,3; 10,6)
Riskisuhde (95 % CI)*	0,85 (0,73; 0,99)	
Etenemättömyysaika (PFS), katkaisupiste = 23. heinäkuuta 2022**		
Kuolema tai eteneminen, n (%)	249 (65)	259 (67)
Mediaani PFS (kuukautta)	7,4	5,6
(95 % CI)	(6,0; 7,7)	(5,3; 5,8)
Riskisuhde (95 % CI)*	0,70 (0,59; 0,84)	
p-arvo †	0,0001	
Objektiivinen vaste (ORR), katkaisupiste = 23. heinäkuuta 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 + oksaliplatiini/5-fluorourasiili/leukovoriini;

Gem+NabP = gemsitabiini+nab-paklitakseli

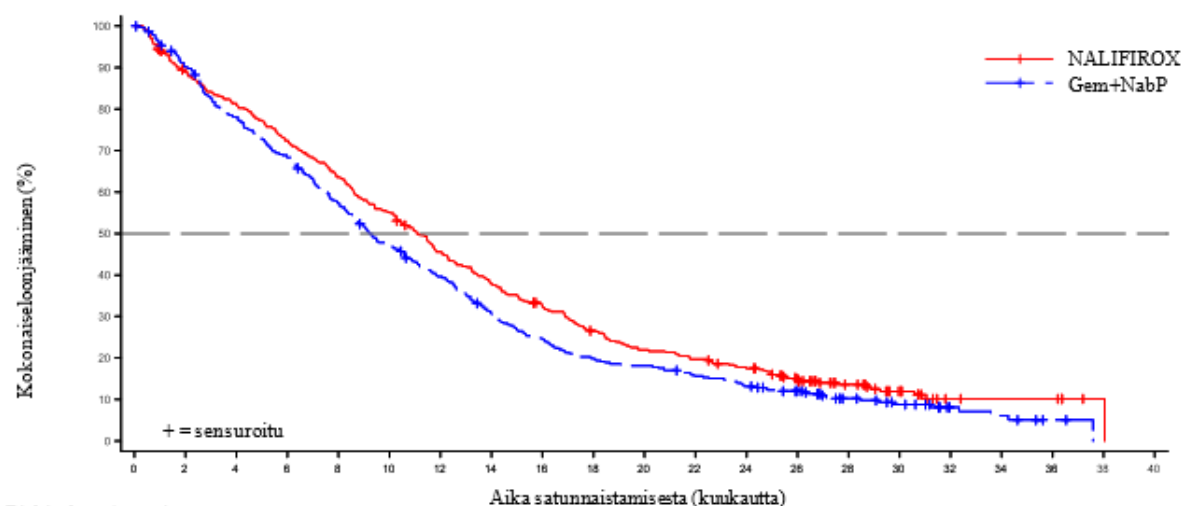
* Perustuu Coxin verrannollisten riskitehtyysien malliin lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokan, alueen (Pohjois-Amerikka, Itä-Aasia muu maailman) ja maksan metastaasien mukaan

** Potilaat sensuroitiin, kun seuraava syöpähoito aloitettiin tai tutkimuksen suostumus peruttiin tai menetettiin seurannasta tai jos 2 peräkkäistä kasvaimen arviointia jäi välistä, mitä seurasi eteneminen tai kuolema

† Perustuu luokiteltuun logrank-testiin.

Lyhenteet: CR = täydellinen vaste, PR = osittainen vaste; CI = luottamusväli

Kuva 1: Kaplan-Meierin käyrä päivitetylle kokonaiselossaololle, katkaisupiste = 3. lokakuuta 2023 NAPOLI-3-tutkimuksessa



Riskiryhmä (määrä):

NALIRIFOX	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 -valmisteen teho ja turvallisuus tutkittiin monikansallisessa, satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (NAPOLI-1), jossa testattiin kahta hoito-ohjelmaa potilaille, joilla oli metastaattinen haiman adenokarsinoma ja joilla sairauden eteneminen oli vahvistettu gemsitabiinihoidon tai gemsitabiinia sisältävän hoidon jälkeen. Tutkimus

suunniteltiin arvioimaan ONIVYDE pegylated liposomal -monoterapiahoidon tai ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:n kliinistä tehoa ja turvallisuutta verrattuna aktiiviseen 5-FU/LV:hen.

Potilaat, jotka oli satunnaistettu ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-ryhmään, saivat ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta 70 mg/m² infuusiona laskimoon 90 minuutin aikana, jonka jälkeen he saivat LV:tä 400 mg/m² laskimoon 30 minuutin aikana ja sen jälkeen 5-FU:ta 2 400 mg/m² laskimoon 46 tunnin aikana. Annostelu tapahtui 2 viikon välein. UGT1A1*28-alleelille homotsygoottiset potilaat saivat pienemmän alkuannoksen ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta (ks. kohta 4.2). Potilaat, jotka oli satunnaistettu 5-FU/LV-ryhmään, saivat 200 mg/m² leukovoriinia laskimoon 30 minuutin aikana, jonka jälkeen he saivat 2 000 mg/m² 5-FU:ta laskimoon 24 tunnin aikana. Annostelu tapahtui päivinä 1, 8, 15 ja 22 kuuden viikon syklissä. Potilaat, jotka oli satunnaistettu ONIVYDE pegylated liposomal -monoterapiaryhmään, saivat 100 mg/m² infuusiona laskimoon 90 minuutin aikana joka kolmas viikko.

Kliinisen NAPOLI-1-tutkimuksen tärkeimmät kelpoisuuskriteerit haiman metastaattista adenokarsinoomaa sairastaville potilaille olivat Karnofskyn suorituskykyasteikon (KPS) pistemäärä ≥ 70 , normaali bilirubiinitaso, transaminaasitasot $\leq 2,5$ kertaa ULN tai ≤ 5 kertaa ULN potilailla, joilla oli maksan metastaaseja ja albumiini $\geq 3,0$ g/dl.

Yhteensä 417 potilasta satunnaistettiin ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-ryhmään (N = 117), ONIVYDE pegylated liposomal -monoterapiaryhmään (N = 151) ja 5-FU/LV-ryhmään (N = 149). Potilaiden demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet tutkimukseen osallistumisen alussa oli hyvin tasapainotettu tutkimusryhmien välillä.

ITT- eli hoitoaiepopulaatiossa (kaikki satunnaistetut tutkittavat) mediaani-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli 31–87 vuotta), 57 % oli miehiä, 61 % oli valkoihoisia ja 33 % aasialaisia. Keskimääräinen lähtötason albumiinitaso oli 3,6 g/dl, ja perustason KPS oli 90–100 55 %:lla potilaista. Sairauden ominaisuudet sisälsivät seuraavat: 68 %:lla potilaista oli maksan metastaaseja ja 31 %:lla potilaista oli keuhkojen metastaaseja. 12 % potilaista ei ollut saanut metastaattisen vaiheen hoitoa aiemmin, 56 % potilaista oli saanut aiemmin yhden linjan metastaattisen vaiheen hoitoa ja 32 % potilaista oli saanut aiemmin kahden tai useamman linjan metastaattisen vaiheen hoitoa.

Potilaat saivat hoitoa, kunnes sairaus eteni tai kunnes toksisuutta ei voinut hyväksyä. Ensisijainen tulostittari oli kokonaiselossaolo (overall survival, OS). Lisäksi tuloksia mitattiin etenemättömyysajalla (progression free survival, PFS) ja objektiivisella vasteella (objective response rate, ORR). Tulokset esitetään taulukossa 6. Kokonaiselossaolo esitetään kuvassa 2.

Taulukko 6: Kliinisen NAPOLI-1-tutkimuksen tehotulokset

	ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Kokonaiselossaolo (OS) ¹		
Kuolemien lukumäärä, n (%)	75 (64)	80 (67)
Mediaani OS (kuukausia)	6,1	4,2
(95 % CI)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Riskisuhde (95 % CI) ³	0,67 (0,49-0,92)	
p--arvo ⁴	0,0122	
Etenemättömyysaika (PFS) ^{1,2}		
Kuolema tai taudin eteneminen, n (%)	83 (71)	92 (77)
Mediaani PFS (kuukausia)	3,1	1,5
(95 % CI)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Riskisuhde (95 % CI) ³	0,56 (0,41-0,75)	
p--arvo ⁴	0.0001	

	ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Objektiivinen vaste (ORR)²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95 % CI vasteen asteesta ⁵	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Aste-ero (95 % CI) ⁵	15,4 (8,5, 22,3)	
p-arvo ⁶	<0,0001	

¹ Mediaani on Kaplan-Meierin estimaatti mediaanieloonjäämisajasta.

² RECIST-ohjeiden mukaan, versio 1.1.

³ Coxin mallin analyysi

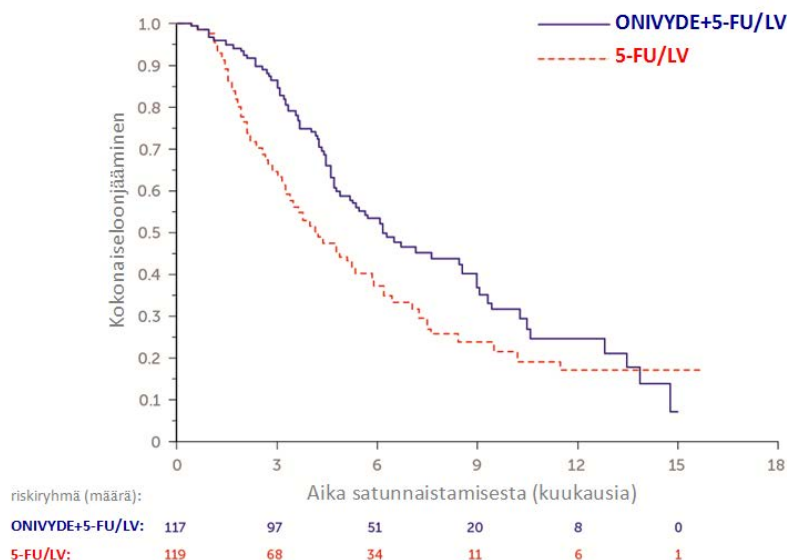
⁴ Osittamaton log-rank-testi

⁵ Perustuu normaaliin approksimointiin

⁶ Fisherin eksakti testi

Lyhenteet: 5-FU/LV = 5-fluorourasiili/leukovoriini, CI = luottamusväli.

Kuva 2 Kaplan-Meierin käyrä kokonaiselossaololle NAPOLI-1-tutkimuksessa



ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen hyötyä ei ole osoitettu aiemmin ei-liposomaaliselle irinotekaanille altistuneille potilaille johtuen näiden potilaiden vähäisestä määrästä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen käytöstä haimasyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Irinotekaanin liposomikapseloituminen pidentää verenkiertoa ja rajoittaa jakautumista verrattuna ei-liposomaaliseen irinotekaaniin.

Kokonaisirinotekaanin ja kokonais-SN-38:n plasmafarmakokinetiikat arvioitiin syöpäpotilailla, jotka saivat ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ainoana lääkeaineena tai osana yhdistelmäkemoterapiaa 35-155 mg/m²:n annoksina 1 058 syöpäpotilaalla käyttäen populaatiofarmakokineettistä analyysiä. Kokonaisirinotekaanin ja SN-38-analyyttien farmakokineettiset parametrit, jotka seurasivat ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen antoa

annoksella 70 mg/m² ainoana lääkeaineena tai osana yhdistelmäterapiaa ja 50 mg/ m² NALIRIFOX-hoitokuuri (ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatiini/5-FU/LV) on esitetty taulukossa 7.

Taulukko 7: Yhteenvedo geometrisen keskiarvon (geometric CV) kokonaisirinotekaanista ja kokonais-SN-38:sta

Aloitussannos (mg/m ²)	Kuvailevat tilastotiedot	Kokonaisirinotekaani			Kokonais-SN-38	
		C _{max} [µg/ml]	AUC _{SS} [päivää·µg/ml]	t _{1/2} [päivää]	C _{max} [ng/ml]	AUC _{SS} [päivää·ng/ml]
50*	N	360	360	360	360	360
	Geometrinen keskiarvo	25,1	37,8	1,93	2,09	12,1
	Geometrinen CV (%)	18,5	73,6	14	42,1	46,6
70**	N	116	116	116	116	116
	Geometrinen keskiarvo	29,0	46,6	1,91	2,50	14,5
	Geometrinen CV (%)	17,6	60,3	8,4	57,3	45,0

AUC_{SS}: Plasmapitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala vakaassa tilassa kahden viikon aikana

t_{1/2}: lopullinen eliminaation puoliintumisaika

C_{max} = enimmäispitoisuus plasmassa

CV = variaatiokerroin

* ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatiini/5-FU/leukovoriini (NAPOLI-3)

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

Jakautuminen

Liposomaalisen irinotekaanin suora mittaus osoittaa, että 95 % irinotekaanista säilyy liposomiin kapseloituneena verenkierrossa. Ei-liposomaalinen irinotekaani osoittaa suurta jakautumistilavuutta (1 38 l/m²). ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteannoksen jakautumistilavuus oli 4 litraa (saatu populaatiofarmakokineettisestä analyysistä), mikä viittaa siihen, että ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste rajoittuu suurelta osin vaskulaariseen nesteeseen.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen sitoutuminen plasman proteiineihin on erittäin vähäistä (< 0,44 % ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen kokonaisirinotekaanista). Ei-liposomaalisen irinotekaanin sitoutuminen plasman proteiineihin on kohtalaista (30-68 %), ja SN-38 sitoutuu voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin (arviolta 95 %).

Biotransformaatio

Irinotekaani, joka vapautuu liposomikapseloitumisesta, seuraa samanlaista metabolista reittiä kuin ei-liposomaalisen irinotekaanin raportoitu reitti.

Karboksyylisteraasientsyymit toimivat välittäjänä, kun irinotekaani muuttuu metabolisesti aktiiviseksi SN-38-metaboliitiksi. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että irinotekaani, SN-38 ja toinen metaboliittinen aminopentaanikarboksylihappo (APC) eivät estä sytokromi P-450 -isoentsyymejä. SN-38 konjugoituu jälkeenpäin ensisijaisesti UDP-glukuronyylitransferaasientsyymillä UGT1A1 (UGT1A1) toimesta ja muodostaa glukuronidimetaboliitin. UGT1A1-aktiivisuus on vähentynyt yksilöillä, joilla on geneettisiä polymorfismeja (kuten UGT1A1*28-polymorfismia), jotka johtavat vähentyneeseen entsyymiaktiivisuuteen. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei ollut merkittävää yhteyttä UGT1A1*28-polymorfismin (7/7-homotsygoottinen [8 %] vs. ei-7/7-homotsygoottinen) ja SN-38-puhdistuman välillä.

Eliminaatio

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen ja ei-liposomaalisen irinotekaanin jakautumisominaisuuksia ihmisissä ei ole selvitetty täysin.

Ei-liposomaalista irinotekaania erittyy virtsaan 11-20 %, SN-38:aa < 1 % ja SN-38 glukuronidia 3 %. Irinotekaanin ja sen metaboliittien (SN-38 ja SN-38 glukuronidi) kumulatiivinen erittyminen sappeen ja virtsaan 48 tunnin aikana ei-liposomaalisen irinotekaanin annon jälkeen kahdella potilaalla vaihteli noin 25 %:sta (100 mg/m²) 50 %:iin (300 mg/m²).

Munuaisten toimintahäiriö

Farmakokineettistä tutkimusta potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö, ei ole tehty. Kreatiniinipuhdistumaa ei havaittu merkittäväksi SN-38-puhdistuman kovariaatiksi. Vaikeaa munuaisten toimintahäiriötä (CL_{cr} < 30 ml/min) sairastavien potilaiden tiedot olivat riittämättömiä, jotta toimintahäiriön vaikutusta farmakokinetiikkaan olisi voitu arvioida (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan toimintahäiriö

Farmakokineettistä tutkimusta potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö, ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kohonnut bilirubiinitaso liittyi alhaisempaan SN-38-puhdistumaan. Bilirubiinitaso 1,14 mg/dl (95. persentiili kokonaispopulaatiosta) johtaa SN-38 AUC:n 32 % nousuun verrattuna mediaani bilirubiinitasoon 0,44 mg/dl (1 055 mallissa arvioidusta potilaasta 54 oli bilirubiinitaso ≥ 1,14 mg/dl). Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joiden bilirubiini on > 2,8 mg/dl). Kohonneilla ALAT/ASAT-pitoisuuksilla ei ollut vaikutusta SN-38:n kokonaispitoisuuksiin. Potilaista, joiden kokonaisbilirubiini on enemmän kuin 2 kertaa ULN, ei ole saatavilla tietoja.

Muut erityisryhmät

Ikä ja sukupuoli

Populaatiofarmakokineettinen analyysi potilaista, jotka olivat 20–87-vuotiaita ja joista 11 % aikaisemmissa tutkimuksissa ja 6,9 % NAPOLI-3-tutkimuksessa oli ≥ 75-vuotiaita, viittaa siihen, että iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta irinotekaanille ja SN-38:lle altistumiseen.

Sukupuoli havaittiin merkittäväksi kovariaatiksi populaatiofarmakokineettisessä analyysissä irinotekaanin AUC:n kohotessa 28 % ja kliinisesti merkittävän SN-38:n AUC:n kohotessa 32 % naisilla, kun ei säädetty muiden kovariaattien mukaan.

Etnisyys

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoittaa, että irinotekaanin AUC on 32 % alhaisempi, mikä on kliinisesti merkittävää, aasialaisilla tutkittavilla kuin muuta alkuperää olevilla tutkittavilla.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

NAPOLI-3

Altistusturvallisuusanalyysissä, joka keskittyi 360 NAPOLI-3-tutkimukseen osallistuneiden tutkittavien tietoihin, joita hoidettiin 50 mg/m² annoksella ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta yhdessä 5-FU:n, LV:n ja oksaliplatiinin kanssa, vähintään luokan 3 ripulin tai vähintään luokan 3 neutropeenian todennäköisyys näytti suurenevan lisääntyvien irinotekaani- ja SN-38-altistusten kanssa. Altistuksen ja tehon suhteen ei havaittu olevan tilastollisesti merkittävä.

NAPOLI-1

353 potilaan yhdistetyssä analyysissä korkeampaan plasman SN-38 C_{max} -pitoisuuteen liittyi suurempi neutropeenian todennäköisyys ja korkeampaan plasman kokonaisirinotekaani C_{max} -pitoisuuteen liittyi suurempi ripulin todennäköisyys.

NAPOLI-1-tutkimuksessa plasman korkeammat altistumiset kokonaisirinotekaanille ja SN-38:lle ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-hoitoryhmän potilailla liittyivät pidempään kokonaiselossaoloon ja etenemättömyysaikaan sekä korkeampaan objektiiviseen vasteeseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksen ja toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa hiirillä, rotilla ja koirilla toksisuuden kohde-elimä olivat maha-suolikanava ja hematologinen järjestelmä. Vaikutusten vaikeusaste riippui annoksesta ja oli reversiibeli. NOAEL-taso (suurin merkitsevää vastetta tuottamaton annos) rotilla ja koirilla, jotka saivat ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta 90 minuutin laskimoinfuusiona kerran kolmen viikon välein 18 viikon ajan, oli 155 mg/m².

Koirilla tehdyissä farmakologisissa turvallisuustutkimuksissa ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste ei vaikuttanut kardiovaskulaarisiin, hemodynaamisiin, elektrokardiografisiin tai hengitysteihin liittyviin parametreihin annoksilla, jotka olivat korkeintaan 18 mg/kg tai 360 mg/m². Rotilla tehdyissä toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa ei havaittu keskushermostoon liittyvään toksisuuteen viittaavia löydöksiä.

Genotoksisuus ja mahdolliset karsinogeenisuutta aiheuttavat ominaisuudet

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei ole tutkittu genotoksisissa tutkimuksissa.

Ei-liposomaalinen irinotekaani ja SN-38 olivat genotoksisia *in vitro* kromosomipoikkeavuustestissä CHO-soluilla ja *in vivo* -mikrotumatestissä hiirillä. Toiset tutkimukset irinotekaaniin ovat kuitenkin osoittaneet, että niillä ei ole mutageenistä potentiaalia Amesin testissä.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei ole tutkittu karsinogeenisuustutkimuksissa. Kun rottia hoidettiin ei-liposomaalisella irinotekaaniin kerran viikossa 13 viikon ajan 150 mg/m²:n enimmäisannoksella, hoitoon liittyviä kasvaimia ei ollut raportoitu 91 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Näissä olosuhteissa annoksen ja yhdistettyjen kohdunsarven endometriaalisten stroomapolyyppeiden ja endometriaalisten stroomasarkoomien välillä oli merkittävä lineaarinen taipumus. Vaikutusmekanisminsa vuoksi irinotekaani on mahdollinen karsinogeeni.

Lisääntymistoksisuus

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei ole tutkittu lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksissa.

Ei-liposomaalinen irinotekaani oli teratogeenista rotissa ja kaneissa annoksilla, jotka olivat ihmisen hoitoannosta pienempiä. Kun valmisteella hoidettiin rottia, näiden rottien ulkoisia epämuodostumia omaavilla poikasilla havaittiin hedelmällisyyden laskua. Tätä ei havaittu morfologisesti normaaleissa poikasissa. Raskaana olevien rottien istukan paino laski, jälkeläisten sikiöelinkelpoisuus heikkeni ja käytöspoikkeavuudet lisääntyivät.

Ei-liposomaalinen irinotekaani aiheutti urosten sukuelinten surkastumista sekä rotilla että koirilla useiden päivittäisten 20 mg/kg:n ja 0,4 mg/kg:n annosten jälkeen. Nämä vaikutukset hävisivät, kun hoito lopetettiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liposomeja muodostavat lipidit

1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)

kolesteroli

N-(karbonyyli-metoksipolyetyleeniglykooli-2000)-1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfoetanoliini (MPEG-2000-DSPE)

Muut apuaineet

sakkaroosioktasulfaatti

2- [4- (2-hydroksietyyli)piperatsiini-1-yl] etaanisulfonihappo (HEPES-puskuri)

natriumkloridi

injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Laimennuksen jälkeen

Laimennetun infuusionesteen, dispersion, on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 15-25 °C:ssa enintään kuuden tunnin ajan ja jääkaapissa (2–8 °C) korkeintaan 24 tunnin ajan. Mikrobiologisista syistä valmiste olisi käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyypin I lasinen injektiopullo, jossa on harmaa klorobutyylitulppa ja alumiininen sinetti sekä irti napsautettava -korkki. Injektiopullo sisältää 10 ml konsentraattia.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

ONIVYDE pegylated liposomal on sytotoksinen lääkevalmiste, ja sitä on käsiteltävä varoen. Käsineiden, suojalasien ja suojavaatteiden käyttöä suositellaan, kun ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käsitellään tai annetaan. Jos dispersiota joutuu iholle, iho on pestävä välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos dispersiota joutuu limakalvoille, ne on huuhteltava huolellisesti vedellä. Raskaana olevat hoitohenkilökunnan jäsenet eivät saa käsitellä ONIVYDE pegylated liposomal -lääkevalmistetta ottaen huomioon sen sytotoksisen luonteen.

Dispersion käyttövalmiiksi saattaminen ja anto

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste toimitetaan steriilinä liposomaalisena dispersiona, jonka pitoisuus on 4,3 mg/ml, ja se täytyy laimentaa ennen antoa käyttämällä neulaa, jonka koko on enintään 21 G. Valmista dispersio, jossa on oikea annos ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta laimennettuna lopulliseen 500 ml:n tilavuuteen: laimenna injektioon tarkoitettulla 5 %:n glukoosiliuoksella tai injektioon tarkoitettulla 9 mg/ml:n (0,9 %:n) natriumkloridiliuoksella. Sekoita laimennettu dispersio varovasti kääntelemällä. Laimennettu dispersio on väriltään kirkasta, hieman valkoista tai hieman opalisoivaa, eikä siinä näy hiukkasia.

Ensilinjan hoidossa aikuispotilailla, joilla on haiman metastaattinen adenokarsinooma, ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste on annettava ennen oksaliplatiinia, jonka jälkeen annetaan LV, jonka jälkeen annetaan 5-FU. Haiman metastaattisen adenokarsinooman hoidossa aikuispotilailla, joiden sairaus on edennyt gemsitabiinipohjaisen hoidon jälkeen, ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste

on annettava ennen LV:tä, jonka jälkeen annetaan 5-FU:ta. ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa bolusinjektiona tai laimentamattomana dispersiona.

Aseptisia menetelmiä on noudatettava, kun infuusiota valmistellaan. ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Varovaisuutta on noudatettava, jotta vältetään ekstravasaatio, ja infuusiokohtaa on seurattava tulehduksen merkkien varalta. Jos ekstravasaatiota ilmenee, suositellaan kohdan huuhtelua steriilillä vedellä ja/tai injektioon tarkoitettulla 9 mg/ml:n (0,9 %:n) natriumkloridiliuoksella, minkä lisäksi suositellaan jään käyttöä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1130/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. lokakuu 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. heinäkuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Ranska

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml infuusiokonsentraatti, dispersiota varten
irinotekaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 10 ml:n konsentraatti-injektiopullo sisältää 43 mg vedetöntä irinotekaanin vapaata emästä
(irinotekaanisukrosofaattisuolana pegyloidussa liposomaalisessa muodossa)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
DSPC
kolesteroli
MPEG-2000-DSPE
sakkarooosioktasulfaatti
HEPES-puskuri
natriumkloridi
injektionesteisiin käytettävä vesi
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, dispersiota varten.
43 mg/10 ml
1 injeksiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimennuksen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste (irinotekaani) ei vastaa ei-liposomaalisia valmisteita. Älä
vaihda niitä keskenään.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Sytotoksinen: käsiteltävä varoen, vaatii erityisen hävityksen.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1130/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml infuusiokonsentraatti, dispersiota varten
irinotekaani
Laskimoon laimennuksen jälkeen.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

43 mg/10 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml infuusiokonsentraatti, dispersiota varten irinotekaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ONIVYDE pegylated liposomal on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta
3. Miten ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ONIVYDE pegylated liposomal on ja mihin sitä käytetään

Mitä ONIVYDE pegylated liposomal on ja miten se toimii

ONIVYDE pegylated liposomal on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on irinotekaani. Tämä vaikuttava aine on pienissä lipidi- eli rasvapartikkeleissa, joita kutsutaan liposomeiksi.

Irinotekaani kuuluu syöpälääkkeiden ryhmään, jonka nimi on 'topoisomeraasin estäjät'. Se salpaa entsyymien nimeltä topoisomeraasi I, joka on osallisena solun DNA:n jakautumisessa. Tämä estää syöpäsoluja lisääntymästä ja kasvamisesta, ja lopulta ne kuolevat.

Liposomien odotetaan kertyvän kasvaimeen ja vapauttavan lääkettä hitaasti ajan kuluessa, mikä mahdollistaa sen pidemmän vaikutusajan.

Mihin ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käytetään

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käytetään sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on metastoivaa haimasyöpää (haimasyöpä, joka on jo levinnyt muualle kehoon) ja joiden syöpää ei ole hoidettu aikaisemmin tai joiden edellinen syöpähoito sisälsi gemsitabiini-nimistä lääkettä.

Potilailla, joiden syöpää ei ole hoidettu aikaisemmin, ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käytetään yhdessä muiden syöpälääkkeiden, oksaliplatiinin, 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin, kanssa.

Potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu gemsitabiinilla, ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käytetään yhdessä muiden syöpälääkkeiden, 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin, kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä siitä, miten ONIVYDE pegylated liposomal toimii tai miksi tätä lääkettä on määrätty sinulle, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta

Noudata kaikkia lääkärisi antamia ohjeita tarkasti. Ohjeet saattavat poiketa tässä pakkausselosteessa olevista yleisistä tiedoista.

Älä käytä ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta

- jos olet ollut vaikeasti allerginen irinotekaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta

- jos sinulla on koskaan ollut maksaongelmia tai keltatauti
- jos sinulla on koskaan ollut keuhkosairaus tai olet aikaisemmin saanut lääkkeitä (kantasoluja stimuloivia kasvutekijöitä) verisolujen määrän lisäämiseksi tai olet aikaisemmin saanut sädehoitoa
- jos otat muita lääkkeitä (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja ONIVYDE pegylated liposomal")
- jos suunnittelet rokotteiden ottamista, sillä kemoterapian aikana ei saa antaa monia rokotteita
- jos noudatat vähänatriumista ruokavaliota, sillä tämä lääke sisältää natriumia.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa välittömästi ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aikana

- jos sinulle tulee äkillistä hengenahdistusta, punastelua, pääkipua, ihottumaa tai nokkosihottumaa (kutiava ihottuma, jossa iholle kohoavat äkillisesti punaiset paukammat), kutinaa, turvotusta silmien ympärillä, puristava tunne rintaan tai kurkkuun infuusion aikana tai pian sen jälkeen
- jos sinulle nousee kuume, saat vilunväristyksiä tai muita infektion oireita
- jos saat ripulin, johon liittyy toistuvia nestemäisiä ulosteita etkä saa ripulia hallintaan 12-24 tunnin hoidon jälkeen (ks. alla)
- jos sinulle tulee hengenahdistusta tai yskä
- jos sinulla on veritulpan oireita tai löydöksiä, kuten äkillistä kipua ja turvotusta sääressä tai käsivarressa, äkillisesti alkavaa yskää, rintakipua tai hengitysvaikeuksia.

Mitä tehdä, jos saat ripulin

Heti kun ensimmäiset nestemäiset ulosteet esiintyvät, ala juoda suuria määriä nesteitä (esim. vettä, soodavettä, poreilevia juomia, keittoa), jotta et menetä liikaa nesteitä ja suoloja elimistöstäsi. Ilmoita heti lääkärille, jotta hän voi antaa sinulle sopivaa hoitoa. Lääkäri saattaa antaa sinulle loperamidia sisältävää lääkettä, jotta voit aloittaa hoidon kotona, mutta sitä ei saa käyttää pidempään kuin 48 tuntia. Jos löysät ulosteet jatkuvat, ota yhteys lääkäriin.

Verikokeet ja lääketieteelliset tutkimukset

Ennen ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aloittamista lääkärin määräämien verikokeiden (tai muiden lääketieteellisten tutkimusten) avulla määritetään sinulle sopiva aloitusannos.

Sinulle määrätään (veri- tai muita) kokeita hoidon aikana, jotta lääkäri voi tarkkailla verisolujasi ja arvioida, miten reagoit hoitoon. Lääkärisi täytyy ehkä säätää annosta tai hoitoa.

Lapset ja nuoret

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja ONIVYDE pegylated liposomal

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos sinulle on annettu irinotekaania jossain muodossa aiemmin. ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa käyttää toisten irinotekaania sisältävien lääkkeiden sijaan, koska se käyttäytyy eri tavalla liposomimuodossa kuin silloin, kun sitä annetaan vapaassa muodossa.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos saat jo ennestään tai olet äskettäin saanut solunsalpaajahoitoa ja/tai sädehoitoa tai hoitoa sienilääkkeellä, jonka nimi on flusytosiini.

Lisäksi on erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät myös seuraavia lääkkeitä, sillä ne vähentävät irinotekaanipitoisuutta elimistössä:

- fenytoiini, fenobarbitaali tai karbamatsepiini (lääkkeet, joilla hoidetaan kouristuksia ja kaatumisia)
- rifampisiini ja rifabutiini (lääkkeet, joilla hoidetaan tuberkuloosia)
- mäkikuisma (kasvipohjainen lääke, jolla hoidetaan masennusta ja matalaa mielialaa).

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät lisäksi seuraavia lääkkeitä, sillä ne lisäävät irinotekaanipitoisuutta elimistössä:

- ketokonatsoli, itrakonatsoli tai vorikonatsoli (lääkkeet, joilla hoidetaan sieni-infektioita)
- klaritromysiini (antibioottinen lääke, jolla hoidetaan bakteeritulehduksia)
- indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, atatsanaviiri (lääkkeitä HIV-infektiota vastaan)
- regorafenibi (lääke, jolla hoidetaan tiettyjä syöpätyyppejä)
- telapreviiri (lääke, jolla hoidetaan hepatiitti C -nimistä maksasairautta)
- nefatsodoni (lääke, jolla hoidetaan masennusta ja matalaa mielialaa)
- gemfibrotsiili (lääke, jolla hoidetaan veren korkeita rasvapitoisuuksia).

ONIVYDE pegylated liposomal ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippien syöntiä ja greippimehun juontia, kun saat ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta, sillä ne saattavat suurentaa irinotekaanipitoisuutta elimistössä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, sinulle ei saa antaa ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta, sillä se saattaa vahingoittaa lasta. Kerro lääkärillesi, jos olet tai epäilet olevasi raskaana. Kysy lääkäriltäsi neuvoa, jos suunnittelet lapsen hankkimista. Jos sinulle annetaan ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta, et saa imettää kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen.

Ennen kuin otat tätä lääkettä, keskustele lääkärin kanssa lääkkeeseen liittyvistä mahdollisista riskeistä sekä vaihtoehdoista, joiden avulla lastensaantikyky voidaan säilyttää.

ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aikana ja seitsemän kuukautta sen jälkeen sinun tulee valita tehokas ehkäisykeino, joka sopii sinulle ja estää raskauden tänä aikana. Miesten on käytettävä kondomia ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aikana ja 4 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Kerro lääkärillesi, jos imetät. Sinulle ei saa antaa ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta, jos imetät, sillä se saattaa vahingoittaa lasta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ONIVYDE pegylated liposomal saattaa vaikuttaa kykyysi ajaa ja käyttää koneita (sillä saatat olla uninen, sinua saattaa pyörryttää tai saatat olla uupunut ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käyttäessäsi). Vältä ajamista, koneiden käyttöä tai muita tarkkaa keskittymistä vaativia tehtäviä, jos tunnet olosi uniseksi, uupuneeksi ja sinua pyörryttää.

ONIVYDE pegylated liposomal sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 33,1 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 1,65 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käytetään

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta saavat antaa vain terveydenhuollon ammattilaiset, jotka on koulutettu syöpälääkkeiden antoon.

Noudata kaikkia lääkärisi tai sairaanhoitajan antamia ohjeita tarkasti.

Lääkäri päättää, millaisia annoksia saat.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste annetaan vähintään 90 minuuttia kestäväenä tippana (infuusiona) suoneen. Lääkevalmiste annetaan kerta-annoksena.

Jos syöpäsi ei ole hoidettu aikaisemmin, ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen annon jälkeen saat kolmea muuta lääketta, oksaliplatiinia, leukovoriinia ja 5-fluorourasiiliä.

Jos syöpäsi on hoidettu aikaisemmin gemsitabiini-nimisellä lääkkeellä, ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen annon jälkeen saat kahta muuta lääketta, leukovoriinia ja 5-fluorourasiiliä.

Hoito toistetaan kahden viikon välein.

Tietyissä tapauksissa saatetaan tarvita pienempiä annoksia tai pidempiä annosvälejä.

Saatat saada esilääkitystä pahoinvointia ja oksentelua vastaan. Jos sinulla on ollut aiempien ONIVYDE pegylated liposomal -hoitojen yhteydessä hikoilua, vatsakouristuksia ja syljeneritystä yhdessä varhain alkavien, toistuvien, nestemäisten ulosteiden kanssa, saatat saada lisälääkitystä ennen ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta. Lääkitys estää tai vähentää näitä oireita seuraavissa hoitosykleissä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. On tärkeää, että olet tietoinen näistä haittavaikutuksista.

Lääkärisi saattaa myös määrätä muita lääkkeitä, joilla haittavaikutuksia voidaan hallita.

Kerro lääkärillesi tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- sinulla on turvotusta ihon alla (angioedeema) ja/tai mahdollisen anafylaktisen/anafylaktoidisen reaktion oireita, kuten äkillistä hengenahdistusta, punastumista, pahoinvointia, pääkipua, ihottumaa tai nokkosihottumaa (kutiava ihottuma, jossa iholle kohoavat äkillisesti punaiset paukammat), kutinaa, turvotusta silmien ympärillä, puristavaa tunnetta rinnassa tai kurkussa infuusion aikana tai pian sen jälkeen. Vaikea-asteiset allergiset reaktiot voivat olla hengenvaarallisia. Infuusio voidaan joutua lopettamaan ja sinua voidaan joutua hoitamaan tai tarkkailemaan haittavaikutusten varalta.
- sinulle nousee kuume, saat vilunväristyksiä ja merkkejä infektiosta (sillä tämä saattaa vaatia välitöntä hoitoa)
- sinulla on vaikea sitkeästi jatkuva ripuli (nestemäiset ja runsaslukuiset ulosteet) – ks. kohta 2.

Seuraavia muita haittavaikutuksia voi ilmetä:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

Muutokset laboratoriokokeissa

- valkosolujen alhainen määrä (neutropenia ja leukopenia), punasolujen alhainen määrä (anemia)
- verihiutaleiden alhainen määrä (trombosytopenia)
- suolojen alhainen määrä elimistössä (esim. kalium, magnesium)

Vatsa ja suolisto

- ripuli (löysät tai vetiset ja runsaslukuiset ulosteet)
- pahoinvointi ja oksentelu
- vatsakipu tai kipu suoliston alueella
- kipeä suu
- ruoansulatuskanavan sisäkalvon kipeytyminen ja turvotus (limakalvotulehdus)

Yleiset

- painonlasku
- ruokahaluttomuus
- elimistön kuivuminen (dehydraatio)
- väsymys ja yleistynyt heikkous
- epätavallinen nesteen kertyminen elimistöön, mikä aiheuttaa turvotusta kudoksissa (edeema)
- kuume

Iho

- epätavallinen hiustenlähtö

Hermosto

- huimaushermovaurio käsivarsissa ja jaloissa, mikä aiheuttaa kipua tai tunnottomuutta, polttavaa tunnetta tai kihelmöintiä (perifeerinen neuropatia)
- parestesia, tunnottomuuden, kihelmöinnin, pistelyn tunne
- paha maku suussa.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

Muutokset laboratoriokokeissa

- alhainen valkosolujen alatyypin, lymfosyyttien, lukumäärä, joilla on tärkeä rooli immuunijärjestelmässä (lymfopenia)
- alhainen verensokeri (hypoglykemia)
- epänormaalien alhaiset albumiinitasot veressä (elimistön pääproteiini)
- maksaentsyymien pitoisuuksien suureneminen (alaniiniaminotransferaasi tai aspartaattiaminotransferaasi tai gammaglutamyyli transferaasi) laboratorioverikokeissa
- kohonnut veren alkaliinifosfataasitasot, proteiini, joka auttaa erityisiä kemiallisia prosesseja elimistössä ja jota löytyy useista paikoista elimistössä. Korkeat veren alkaliinifosfataasitasot voivat olla merkki maksan tai luuston häiriöstä
- bilirubiinipitoisuuksien nousu (oranssinkeltainen pigmentti, veren punasolujen normaalin hajoamisen kuona-aine) muissa laboratoriokokeissa, jotka liittyvät maksan toimintaan
- muiden laboratoriokokeiden arvojen nousu (kohonnut INR-arvo), veren hyytymisjärjestelmän toimintaan liittyvissä kokeissa
- kohonnut veren kreatiniini, tuote, joka osoittaa, että munuaiset eivät toimi kunnolla

Vatsa ja suolisto

- vatsan ja suoliston tulehdus (gastroenteriitti)
- suoliston tulehdus (koliitti), suoliston tulehdus, joka aiheuttaa ripulia (enterokoliitti), ilmavaivat, vatsan turvotus
- ruoansulatushäiriö
- ummetus
- sairaus, jossa vatsahappoja nousee ruokatorveen (gastroesofageaalinen refluksitauti)
- nielemisvaikeus (dysfagia)
- peräpukamat
- suun kuivuus

Yleiset

- vilunväristykset
- unettomuus

- epätavallinen reaktio infuusioon, mikä aiheuttaa oireita, kuten hengenahdistus, punastuminen, päänsärky, puristava tunne rinnassa tai kurkussa
- nopea syke
- sumentunut näkö
- päänsärky

Iho

- kutina
- kuiva iho
- ihottuma
- käsi-jalkaoireyhtymä - punoitus, turvotus ja/tai kipu kämmenissä tai jalkapohjissa
- tummentuneet alueet iholla (hyperpigmentaatio)

Hermosto

- kolinergiseksi oireyhtymäksi kutsuttu oireyhtymä, johon liittyy hikoilua, syljeneritystä ja epätavallista kouristelua
- toksisuus, joka aiheuttaa neurologisen häiriön
- epämiellyttävä ja epätavallinen tunne kosketettaessa
- vapina

Infektiot

- Infektiot, esimerkiksi sieni-infektio suussa (suun kandidaasi), kuume, johon liittyy alhainen neutrofiilimäärä veren valkosoluissa (kuumeinen neutropenia), infektiot, jotka liittyvät tuotteen antamiseen laskimoon
- Mahdollisesti hengenvaarallinen komplikaatio koko elimistön reagoiessa infektioon (septinen sokki)
- keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- virtsatieinfektio

Verisuonisto

- alhainen verenpaine (hypotensio)
- tromboemboliset tapahtumat, verihiyytymien muodostuminen verisuoniin (laskimoon tai valtimoon) tai keuhkon päävaltimon tai sen haaran tukkeutuminen (keuhkoembolia) tai muualla verenkierrossa olevasta hyytymästä johtuva verisuonen tukkeutuminen (embolia)

Keuhkot ja ilmatiet

- äänen toimintahäiriö, käheä tai erittäin hengästynyt ääni
- hengenahdistus
- nenän ja kurkun tulehdus
- hikka
- nenäverenvuoto

Munuaiset

- äkilliset munuaistoiminnan ongelmat, jotka voivat johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen tai menetykseen

Lihakset

- lihasheikkous, lihaskipu, epätavalliset lihassupistukset.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)

Muutokset laboratoriokokeissa

- kaikkien verisolutyypin alhainen lukumäärä (pansytopenia)
- hemolyyttinen anemia, punasolujen liiallinen hajoaminen
- monosyyttien kohonnut lukumäärä, kohonnut monosyyttipitoisuus veressä (valkosolujen alatyyppi)
- kohonnut troponiini I:n pitoisuus veressä, proteiini, joka kertoo, että sydämessäsi on vaurio
- kokonaisproteiinin lasku, veren proteiinipitoisuuden lasku, joka liittyy munuaisten tai maksan toimintaa tai imeytymishäiriöön
- Pienentynyt munuaisten kreatiinipuhdistuma, pienentynyt kreatiinipuhdistuma veressä, joka osoittaa, että munuaiset eivät toimi kunnolla
- liiallinen proteiini virtsassa
- epätavallinen suolojen pitoisuus veressä
- alhainen kloriinitaso veressä (hypokloremia)

- korkea virtsahappojen määrä veressä, mikä aiheuttaa oireita, erityisesti kivuliaan niveltulehduksen (kihti)
- korkea veren sokeritaso (hyperglykemia)
- raudanpuute

Vatsa ja suolisto

- ruokatorven tulehdus
- peräsuolen sisäkalvon tulehdus (paksusuolen loppuosa)
- tukos suolen osassa, joka johtaa pois vatsasta (pohjukaissuolen tukkeutuminen)
- epätavalliset supistukset ruokatorvessa (putki, joka johtaa suusta vatsaan)
- suoliston lihasten liikkeen menetys (suolen lamaantuminen)
- ulostuskontrollin menetys (anaali-inkontinenssi), anaalirepeämä, ulostusvaikeudet (kipu, ponnistelu tai vaikeutunut ulostaminen)
- ulosteen verisyys (veriuloste, hematoketsia)
- verenvuoto peräsuolesta
- kivulias haavauma suussa (afta), epätavallinen ja epämiellyttävä tunne suussa, tuntemukset, kuten tunnottomuus, kihelmöinti, pistely suussa, suupielten tulehdus, suun kudoksen menetys tai eroosi (suun haavautuminen)
- kielen häiriöt
- karies, ienhäiriö, iensairaus, hampaiden lisääntynyt tunto tai herkkyyys, vakava ientulehdus
- vatsan häiriöt, vatsakalvon tulehdus (gastriitti)
- röyhtäily
- divertikuliitti (suolistosairaus)

Yleiset

- allerginen reaktio vaikuttavaan aineeseen tai apuaineisiin
- silmien ärsytys, näöntarkkuuden heikkeneminen, sidekalvotulehdus, silmien punoitus tai epämukavuus
- huimaus, pyörivä tunne
- yleinen huonovointisuus
- yleinen fyysisen terveyden heikkeneminen
- punoittava, kivulias ja usein turvonnut kehon alue (tulehdus)
- yhden tai useamman elimen toimintahäiriö samanaikaisesti
- epätavalliset lämpötilan tuntemukset, kehin lämpötila mitattuna alle 35 °C (hypotermia)
- huulien ja kasvojen turvotus
- influenssan kaltaiset oireet, kuten kohonnut lämpö, kurkkukipu, vuotava nenä, yskä ja vilunväristykset
- kunnollisen ravitsemuksen puute
- nesteen kertyminen kasvaimen ympärille
- liiallinen hikoilu
- raajojen kylmyys

Iho

- nokkosihottuma (turvonneet punaiset näppylät)
- toksisuus, joka aiheuttaa kynsihäiriöitä, kynsilevyjen värimuutokset
- ihovauriot, ihon punoitus (eryteema), kuiva iho, herkkä iho
- ihottuma, johon liittyy rakkomaisia leesioita, jotka ovat täynnä märkää (märkäinen ihottuma)
- rakkulainen ihotulehdus
- eksfoliativinen yleistynyt ihotulehdus, ihon hilseily tai kuoriutuminen
- petekiat, pienet veripisteet ihon alla ja telangiektasia, näkyvät pienet lineaariset verisuonet
- tulehduksellinen sairaus, joka aiheuttaa punaisia, hilseileviä läikkiä iholle (psoriaasi)
- vulvan ja emättimen kuivuus

Hermosto

- kohta
- verenvuoto aivoissa (aivoverenvuoto), äkillinen aivoverenkiertohäiriö, joka johtuu estyneestä veren toimituksesta aivojen osaan (iskeeminen aivohalvaus), ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohta)
- kyvyttömyys haistaa (anosmia), kielen makutoimintojen menetys (ageusia)
- epävakaa tai huimaava tunne (tasapainohäiriö)
- liikauneliaisuus

- heikentynyt kosketuksen, kivun ja lämpötilan tunto
- kognitiivisen toiminnan ja taitojen häiriöt (kehitysvamma) ja epätavallinen energian ja mielen terävyyden puute (letargia)
- heikentynyt muisti
- tajunnanmenetyksen uhkaava, ohimenevä tunne (presynkopee) ja pyörtyminen (synkopee)
- sekavuustila
- neuroosi (mielenhäiriö, johon liittyy suurta ahdistuneisuutta) ja masennus

Infektiot

- systeeminen kehon tulehdus, joka johtuu sappirakon ja sappitiehyiden infektiosta (bilialarinen sepsis)
- infektion aiheuttama kuume
- Clostridium difficile -bakteerin aiheuttama bakteeri-infektio
- limakalvotulehdus (kehononteloiden kalvojen tulehdus)
- paise, karvatuppien bakteeri-infektio
- kurkunpääntulehdus (laryngiitti)
- sivuontelotulehdus, sivuonteloiden tulehdus
- hammastulehdus
- suun sieninfektio
- Herpes simplex, suun (kuten huuliherpes) tai sukupuolielinten virusinfektio
- vulva ja emättimen mykoottinen infektio
- anaaliabsessi, turvonnut anaalialue, johon on kertynyt märkää

Keuhkot ja ilmatiet

- heikentynyt hapen saatavuus elimistön kudoksiin tai lisääntynyt hapen toimitus elimistön kudoksiin ja elimiin
- yskä
- nenätulehdus
- keuhkon tai sen osan kasaanpainuminen (atelektasi)
- keuhkotulehdus, interstitiaalinen keuhkosairaus

Kipu

- kipu, sydämeen liittymätön rintakipu, kipu kainalon alueella, nivelkipu, selkäkipu, luustokipu, raajojen kipu, kipu ja tulehdus useassa nivelessä (polyartriitti), kipu suussa ja kurkussa
- rintakipu
- suun kipu (suun parestesia)
- ienkipu
- kivulias virtsaaminen

Sydän ja verisuonet

- Angina pectoris - kipua rinnassa, leuassa ja selässä, mikä aiheutuu fyysisestä rasituksesta sydämen verenvirtauksen ongelmista
- sydänkohtaus
- voimakas syke, joka voi olla nopeaa tai epäsäännöllistä
- epätavallinen sydämen sähköinen aktiivisuus, joka vaikuttaa sydämen rytmiin (elektrokardiogrammin pidentynyt QT-aika)
- korkea verenpaine (hypertensio)
- laskimotulehdus (flebiitti)
- veren kerääntyminen ihon alle (hematooma)

Maksa

- sappitiehyiden tulehdus, tavallisesti bakteerin aiheuttama (kolangiitti)
- maksan tulehdus reaktiona tiettyihin aineisiin
- sappinesteen heikentynyt virtaus maksasta tukoksen takia (kolestaasi)
- maksan sytolyysi, maksan tulehdus, johon liittyy kohonneet transaminaasiarvot, veren kemikaalit maksassa, jotka kertovat, kuinka maksa toimii

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektioapullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun konsentraatti on laimennettu infuusiota varten injektioon tarkoitettulla 5 %:n glukoosiliuoksella tai injektioon tarkoitettulla 9 mg/ml:n (0,9 %:n) natriumkloridiliuoksella, dispersio tulee käyttää mahdollisimman pian, mutta sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (15–25 °C) enintään kuusi tuntia. Laimennettua infuusiota, dispersiota, voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) korkeintaan 24 tuntia ennen käyttöä. Se täytyy suojata valolta, eikä se saa jäätyä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ONIVYDE pegylated liposomal sisältää

- Vaikuttava aine on irinotekaani. Yksi 10 ml:n konsentraatti-injektiopullo sisältää 43 mg vedetöntä irinotekaaniin vapaata emästä (sukrosofaattisuolana pegyloidussa liposomaalisessa muodossa).
- Muut aineet ovat: 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC), kolesteroli, N-(karbonyyli-metoksipolyetyleeniglykoli-2000)-1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfoetanolamii ni (MPEG-2000-DSPE), sakkaroosioktasulfaatti, 2- [4- (2-hydroksietyyli)piperatsiini-1-yl] etaanisulfonihappo (HEPES-puskuri), natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. ONIVYDE pegylated liposomal sisältää natriumia, joten jos noudatat vähänatriumista ruokavaliota, ks. kohta 2.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

ONIVYDE pegylated liposomal toimitetaan valkoisena tai kellertävänä läpikuultamattomana isotonisena liposomaalisena dispersiona lasisessa injektioapullossa.

Jokainen pakkaus sisältää yhden injektiopullon, jossa on 10 ml konsentraattia.

Myyntiluvan haltija

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex - Ranska

Valmistaja

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy - Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Sverige

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen valmistelu ja anto**

- ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste toimitetaan steriilinä liposomaalisena dispersiona, jonka pitoisuus on 4,3 mg/ml, ja se täytyy laimentaa ennen antoa käyttämällä neulaa, jonka koko on enintään 21 G. Valmista liuos, jossa on oikea annos ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta laimennettuna lopulliseen 500 ml:n tilavuuteen: laimenna injektioon tarkoitettulla 5 %:n glukosiliuoksella tai injektioon tarkoitettulla 9 mg/ml:n (0,9 %:n) natriumkloridiliuoksella. Sekoita laimennettu dispersio varovasti kääntelemällä.
- Haiman metastaattisen adenokarsinooman ensilinjan hoidossa ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste on annettava ennen oksaliplatiinia, jonka jälkeen annetaan leukovoriini, jonka jälkeen annetaan 5-fluorourasiili.
- Haiman metastaattisen adenokarsinooman hoidossa potilailla, joiden sairaus on edennyt gemsitabiinipohjaisen hoidon jälkeen ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste on annettava ennen leukovoriinia, jonka jälkeen annetaan 5-fluorourasiilia.
- ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa bolusinjektiona tai laimentamattomana dispersiona.
- Aseptisia menetelmiä on noudatettava, kun infuusiota valmistellaan. ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.
- Mikrobiologisista syistä valmiste olisi käytettävä niin pian kuin mahdollista laimentamisen jälkeen. Laimennettua infuusiota, dispersiota, voidaan säilyttää huoneenlämmössä (15–25 °C) enintään kuuden tunnin ajan tai jääkaapissa (2–8 °C) korkeintaan 24 tuntia ennen käyttöä. Se täytyy suojata valolta, eikä se saa jäätyä.
- Varovaisuutta on noudatettava, jotta vältetään ekstravasaatio, ja infuusiokohtaa on seurattava tulehduksen merkkien varalta. Jos ekstravasaatiota ilmenee, suositellaan kohdan huuhtelua steriilillä vedellä ja/tai injektioon tarkoitettulla 9 mg/ml:n (0,9 %:n) natriumkloridiliuoksella, minkä lisäksi suositellaan jään käyttöä.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen käsittely ja hävittäminen

- ONIVYDE pegylated liposomal on sytotoksinen lääke, ja sitä on käsiteltävä varoen. Käsineiden, suojalasien ja suojavaatteiden käyttöä suositellaan, kun ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käsitellään tai annetaan. Jos dispersiota joutuu iholle, iho on pestävä välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos dispersiota joutuu limakalvoille, ne on huuhdeltava huolellisesti vedellä. Raskaana olevat hoitohenkilökunnan jäsenet eivät saa

käsitellä ONIVYDE pegylated liposomal -lääkevalmistetta ottaen huomioon sen sytotoksisen luonteen.

- Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.