

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml innrennslisþykkni, ördreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt 10 ml hettuglas af þykkni inniheldur 43 mg af írínótekan vatnsfríum fríum basa (sem írínótekan súkrósófatsalt á pegýleruðu lípósómformi).

Einn ml af þykkni inniheldur 4,3 mg írínótekan vatnsfríum fríum basa (sem írínótekan súkrósófatsalt á pegýleruðu lípósómformi).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af þykkni inniheldur 0,144 mmól (3,31 mg) af natríum.
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, ördreifa.

Hvít eða gulleit ógagnsæ jafnþrýstin lípósóm ördreifa.

Þykknið hefur sýrustigið 7,2 og osmósuþéttina 295 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ONIVYDE pegylated liposomal er ætlað til:

- notkunar ásamt oxaliplatíni, 5-flúóróúracíl (5-FU) og levkóvoríni (LV) til fyrstu meðferðar við kirtilfrumukrabbameini í brisi með meinvörpum hjá fullorðnum sjúklingum.
- notkunar ásamt 5-FU og LV til meðferðar við kirtilfrumukrabbameini í brisi með meinvörpum hjá fullorðnum sjúklingum þar sem sjúkdómur hefur versnað eftir meðferð með gemcítabíni.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis heilbrigðisstarfsmenn með reynslu í krabbameinsmeðferð mega ávísa ONIVYDE pegylated liposomal og gefa það sjúklingum.

ONIVYDE pegylated liposomal er ekki jafngilt írínótekani sem ekki er á lípósómformi og ekki á að skipta öðru út fyrir hitt.

Skammtar

Ekki á að gefa ONIVYDE pegylated liposomal eitt sér og halda á gjöf lyfsins áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða sjúklingurinn þolir meðferðina ekki lengur.

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með oxaliplatíni, 5-flúóróúracíl og levkóvoríni:

Gefa á ONIVYDE pegylated liposomal, oxaliplatín, levkóvorín og 5-flúóróúracíl hvert á eftir öðru. Ráðlagður skammtur af ONIVYDE pegylated liposomal er 50 mg/m² í bláæð á 90 mínútum, að því loknu er oxaliplatín 60 mg/m² gefið í bláæð á 120 mínútum, þar næst er LV 400 mg/m² gefið í bláæð á 30 mínútum og að lokum er 5-FU 2.400 mg/m² gefið í bláæð á 46 klukkustundum. Þessa skammtasamsetningu á að gefa á 2 vikna fresti.

Hætta má gjöf oxaliplatíns ef lyfið þolist ekki vel, en halda má áfram meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

Ráðlagður upphafsskammtur af ONIVYDE pegylated liposomal hjá sjúklingum sem vitað er að eru arfhreinir fyrir UGT1A1*28 samsætuna er óbreyttur og er 50 mg/m² í bláæð á 90 mínútum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með 5-flúórouracíl og levkóvoríni:

Gefa á ONIVYDE pegylated liposomal, levkóvorín og 5-flúórouracíl hvert á eftir öðru. Ráðlagður skammtur og skammtaáætlun fyrir ONIVYDE pegylated liposomal er 70 mg/m² í bláæð gefið á 90 mínútum, að því loknu er LV 400 mg/m² gefið í bláæð á 30 mínútum og að lokum er 5-FU 2.400 mg/m² gefið í bláæð á 46 klukkustundum, gefið á 2 vikna fresti.

Íhuga á lægri upphafsskammt af ONIVYDE pegylated liposomal eða 50 mg/m² hjá sjúklingum sem vitað er að eru arfhreinir með UGT1A1*28 genasamsætu (sjá kafla 4.8 og 5.1). Íhuga á að auka skammta af ONIVYDE pegylated liposomal upp í 70 mg/m² ef það þolist í síðari meðferðarlotum.

Lyfjaforgjöf

Mælt er með að sjúklingar fái lyfjaforgjöf með staðalskömmtum af dexametasóni (eða jafngildum barkstera) ásamt 5-HT₃ hemli (eða öðru ógleðistillandi lyfi) að minnsta kosti 30 mínútum áður en innrennsli ONIVYDE pegylated liposomal er gefið.

Skammtaáðlögun

Allar skammtabreytingar á að byggja á verstu fyrri eiturverkunum. Ekki þarf að aðlaga skammt levkóvoríns.

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með oxaliplatíni, 5-flúórouracíl og levkóvoríni:

Tafla 1: Ráðlagðar skammtabreytingar fyrir ONIVYDE pegylated liposomal + oxaliplatín/5-FU/LV

Eitrunarstig (gildi) samkvæmt NCI CTCAE [†]	ONIVYDE pegylated liposomal/Oxaliplatín/5-FU aðlögun	
Eiturverkanir á blóð		
Daufkyrningafæð	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrir en heildarfjöldi daufkyrninga er ≥2.000/mm ³ (2x10 ⁹ /l)	
3 gráða eða 4 gráða (< 1.000 frumur/mm ³) eða daufkyrningafæð með hita	Fyrsta tilvik	Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 80% af upphafsskammti Minnkið skammta af oxaliplatíni og 5-FU um 20%
	Annað tilvik	Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 65% af upphafsskammti Minnkið skammta af oxaliplatíni og 5-FU um 15% til viðbótar
	Þriðja tilvik	Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 50% af upphafsskammti Minnkið skammta af oxaliplatíni og 5-FU um 15% til viðbótar
	Fjórða tilvik	Hætta skal meðferð
Blóðflagnafæð Hvítkornafæð	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrir en blóðflagnafjöldi er ≥ 100.000 blóðflögur/mm ³ (100x10 ⁹ /l). Breytingar á skammtastærðum vegna hvítkornafæðar og blóðflagnafæðar eru byggðar á flokkun NCI CTCAE á eiturverkunum og eru þær sömu og mælt er með hér að ofan vegna daufkyrningafæðar.	
Eiturverkanir aðrar en blóðfræðilegar*		

Eitrunarstig (gildi) samkvæmt NCI CTCAE[†]	ONIVYDE pegylated liposomal/Oxaliplatín/5-FU aðlögun	
<u>Niðurgangur</u>	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrr en niðurgangur hefur batnað þannig að hann sé ≤ 1 gráðu (2-3 hægðalosanir/dag umfram það sem var fyrir meðferð).	
2 gráða	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrr en niðurgangur hefur batnað þannig að hann sé ≤ 1 gráðu (2-3 hægðalosanir/dag umfram það sem var fyrir meðferð).	
3 eða 4 gráða	Fyrsta tilvik	Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 80% af upphafsskammti Minnkið skammta af oxaliplatíni og 5-FU um 20%
	Annað tilvik	Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 65% af upphafsskammti Minnkið skammta af oxaliplatíni og 5-FU um 15% til viðbótar
	Þriðja tilvik	Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 50% af upphafsskammti Minnkið skammta af oxaliplatíni og 5-FU um 15% til viðbótar
	Fjórða tilvik	Hætta skal meðferð
<u>Öll önnur eitúráhrif*</u> 3 eða 4 gráða	Fyrsta tilvik	Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 80% af upphafsskammti Minnkið skammta af oxaliplatíni og 5-FU um 20%
	Annað tilvik	Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 65% af upphafsskammti Minnkið skammta af oxaliplatíni og 5-FU um 15% til viðbótar
	Þriðja tilvik	Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 50% af upphafsskammti Minnkið skammta af oxaliplatíni og 5-FU um 15% til viðbótar
	Fjórða tilvik	Hætta skal meðferð
<u>Við ≥ 3 gráðu ógleði og uppköst</u>	Eingöngu á að minnka skammta ef eitúráhrif koma fram þrátt fyrir ógleðistillandi meðferð	
<u>Handa-fóta heilkenni:</u> 3 eða 4 gráða	Fyrsta tilvik	Hætta skal meðferð
<u>Eitúráhrif á tauga og heila af hvaða gráðu sem er eða ≥ 2 gráðu eitúráhrif á hjarta</u>	Fyrsta tilvik	Hætta skal meðferð
<u>Bráðaofnæmis-viðbrögð</u>	Fyrsta tilvik	Hætta skal meðferð
<u>Millivefs-lungnasjúkdómur</u>	Fyrsta tilvik	Hætta skal meðferð

* Þróttleysi og lystarleysi er undanskilið þessu;

[†] NCI CTCAE = gildandi útgáfa af aukaverkanaflokkun Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Hjá sjúklingum sem eru arfhreinir fyrir UGT1A1*28 samsætuna á að hefja meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal í sama skammti og sömu viðmið varðandi skammtaminnkun eiga við.

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með 5-flúórouracíl og levkóvoríni:

Hjá sjúklingum sem hefja meðferð með 50 mg/m² af ONIVYDE pegylated liposomal og skammtur er ekki hækkaður í 70 mg/m², er fyrsta ráðlagða skammtaminnkun sú að gefa 43 mg/m² og minnka síðan skammtinn í 35 mg/m². Sjúklingar sem þurfa frekari skammtaminnkun skulu hætta meðferð.

Hjá sjúklingum sem vitað er að eru arfhreinir fyrir UGT1A1*28 samsætuna og hafa ekki fengið lyfjatengdar eiturvekanir í fyrstu meðferðarlotu (skammtaminnkun í 50 mg/m²) má auka heildarskammt af ONIVYDE pegylated liposomal upp í 70 mg/m² í næstu meðferðarlotum, byggt á þoli hvers sjúklings fyrir sig.

Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar fyrir ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV vegna eiturverkana af 3-4 gráðu fyrir sjúklinga sem eru ekki arfhreinir fyrir UGT1A1*28

Eitrunarstig (gildi) samkvæmt NCI CTCAE ¹		ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU aðlögun (fyrir sjúklinga sem eru ekki arfhreinir fyrir UGT1A1*28)
Eiturverkanir á blóð		
<u>Daufkyrningafæð</u>	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrr en heildarfjöldi daufkyrninga er ≥ 1.500 frumur/mm ³	
3 gráða eða 4 gráða (< 1.000 frumur/mm ³) eða <u>daufkyrningafæð með hita</u>	Fyrsta tilvik	Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 50 mg/m ² Minnkið skammt 5-FU um 25% (1.800 mg/m ²).
	Annað tilvik	Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 43 mg/m ² Minnkið skammt 5-FU um 25% til viðbótar (1.350 mg/m ²).
	Þriðja tilvik	Hætta skal meðferð
<u>Blóðflagnafæð</u> <u>Hvítkornafæð</u>	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrr en blóðflagnafjöldi er ≥ 100.000 blóðflögur/mm ³ Breytingar á skammtastærðum vegna hvítkornafæðar og blóðflagnafæðar eru byggðar á flokkun NCI CTCAE á eiturverkunum og eru þær sömu og mælt er með hér að ofan vegna daufkyrningafæðar.	
Eiturverkanir aðrar en blóðfræðilegar ²		
<u>Niðurgangur</u>	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrr en einkenni niðurgangs eru komin niður í $\leq$ gráðu 1 (dagleg hægðalosun 2-3 sinnum tíðari en fyrir meðferð).	
2 gráða	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrr en einkenni niðurgangs eru komin niður í $\leq$ gráðu 1 (dagleg hægðalosun 2-3 sinnum tíðari en fyrir meðferð).	
3 eða 4 gráða	Fyrsta tilvik	Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 50 mg/m ² Minnkið skammt 5-FU um 25% (1.800 mg/m ²)
	Annað tilvik	Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 43 mg/m ² Minnkið skammt 5-FU um 25% til viðbótar (1.350 mg/m ²)
	Þriðja tilvik	Hætta skal meðferð
<u>Ógleði/uppköst</u>	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrr en ógleði/uppköst eru komin niður í $\leq$ gráðu 1 eða upphafsgildi	
3 eða 4 gráða (þrátt fyrir ógleðistillandi meðferð)	Fyrsta tilvik	Fínstilla skal uppsölulyfjameðferð Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 50 mg/m ²
	Annað tilvik	Fínstilla skal uppsölulyfjameðferð Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 43 mg/m ²

Eitrunarstig (gildi) samkvæmt NCI CTCAE¹	ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU aðlögun (fyrir sjúklinga sem eru ekki arfhreinir fyrir UGT1A1*28)	
	Þriðja tilvik	Hætta skal meðferð
Eiturverkanir á lifur, nýru, öndunarfæri eða aðrar² eiturverkanir 3 eða 4 gráða	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrr en aukaverkanirnar eru komnar niður í $\leq$ gráðu 1	
	Fyrsta tilvik	Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 50 mg/m ² Minnkið skammt 5-FU um 25% (1.800 mg/m ²)
	Annað tilvik	Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 43 mg/m ² Minnkið skammt 5-FU um 25% til viðbótar (1.350 mg/m ²)
	Þriðja tilvik	Hætta skal meðferð
Bráðaofnæmisviðbrögð	Fyrsta tilvik	Hætta skal meðferð
Millivefslungnasjúkdómur	Fyrsta tilvik	Hætta skal meðferð

¹ NCI CTCAE = gildandi útgáfa af aukaverkanaflokkun Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)

² Þróttleysi og lysterleysi er undanskilið þessu; þróttleysi og lysterleysi af 3 gráðu krefst ekki skammtaaðlögunar.

Tafla 3: Ráðlagðar skammtabreytingar fyrir ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV vegna eiturverkana af 3-4 gráðu hjá sjúklingum sem eru arfhreinir fyrir UGT1A1*28

Eitrunarstig (gildi) samkvæmt NCI CTCAE¹	ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU aðlögun (fyrir sjúklinga sem eru arfhreinir fyrir UGT1A1*28 án fyrri aukningar³ í 70 mg/m²)	
Aukaverkanir² gráða 3 eða 4	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrr en aukaverkanirnar eru komnar niður í $\leq$ gráðu 1	
	Fyrsta tilvik	Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 43 mg/m ² 5-FU skammtabreyting eins og í töflu 2
	Annað tilvik	Minnkið skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í 35 mg/m ² 5-FU skammtabreyting eins og í töflu 2
	Þriðja tilvik	Hætta skal meðferð
Bráðaofnæmisviðbrögð	Fyrsta tilvik	Hætta skal meðferð
Millivefslungnasjúkdómur	Fyrsta tilvik	Hætta skal meðferð

¹ NCI CTCAE = gildandi útgáfa af aukaverkanaflokkun Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)

² Þróttleysi og lysterleysi er undanskilið þessu; þróttleysi og lysterleysi af 3 gráðu krefst ekki skammtaaðlögunar.

³ Ef auka á skammta af ONIVYDE pegylated liposomal upp í 70 mg/m² ef það þolist í síðari meðferðarlotum, skal fylgja ráðlögðum skammtabreytingum í töflu 2.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á ONIVYDE pegylated liposomal hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Forðast skal notkun ONIVYDE pegylated liposomal hjá sjúklingum með gallrauða > 2,0 mg/dl eða aspartatamínótransferasa (AST) og alanínamínótransferasa (ALT) > 2,5 sinnum hærri en eðlileg efri viðmiðunarmörk (ULN) eða > 5 sinnum hærri en eðlileg efri viðmiðunarmörk ef til staðar eru meinvörp í lifur (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á ONIVYDE pegylated liposomal hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki er mælt með neinni skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki er mælt með notkun ONIVYDE pegylated liposomal hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.).

Aldraðir

Fjörutíu og níu prósent (49,6%) þeirra sjúklinga sem fengu meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal í NAPOLI-3 rannsókninni og fjörutíu og eitt prósent (41%) sjúklinga sem fengu meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal í NAPOLI-1 rannsókninni voru $\geq$ 65 ára. Ekki er mælt með neinni skammtaaðlögun.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun ONIVYDE pegylated liposomal hjá börnum og unglingum $\leq$ 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

ONIVYDE pegylated liposomal er til notkunar í bláæð. Þynna þarf þykknið fyrir gjöf og gefa í einum skammti með innrennsli í bláæð á 90 mínútum. Sjá nánari upplýsingar í kafla 6.6.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

ONIVYDE pegylated liposomal er frumuskemmandi lyf. Mælt er með notkun hanska, gleraugna og hlífðarfatnaðar þegar ONIVYDE pegylated liposomal er meðhöndlað eða gefið. Þungaðir starfsmenn mega ekki meðhöndla ONIVYDE pegylated liposomal.

4.3 Frábendingar

Saga um alvarlegt ofnæmi fyrir írínótekani eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

ONIVYDE pegylated liposomal er írínótekan á lípósómformi og lyfjahvörf þess eru önnur en lyfjahvörf írínótekans sem er ekki á lípósómformi. Þéttni og styrkleiki hvers lyfjaskammts eru frábrugðin írínótekani sem er ekki á lípósómformi.

ONIVYDE pegylated liposomal er ekki jafngilt írínótekani sem ekki er á lípósómformi og ekki á að skipta öðru út fyrir hitt.

Hjá þeim takmarkaða fjölda sjúklinga sem hafa áður fengið írínótekan sem ekki er á lípósómformi hefur ekki verið sýnt fram á neinn ávinning af ONIVYDE pegylated liposomal.

Mergbæling/daufkyrningafæð

Mælt er með reglulegri heildarblóðkornatalningu meðan á meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal stendur. Sjúklingar ættu að hafa í huga hættu á daufkyrningafæð og þýðingu hitahækkunar. Daufkyrningafæð með sótthita (líkamshiti $> 38^{\circ}\text{C}$ og fjöldi daufkyrninga ≤ 1.000 frumur/ mm^3) á að meðhöndla sem bráðatilfelli á sjúkrahúsi með gjöf breiðvirkra sýklalyfja. Komið hefur fram blóðsýking ásamt daufkyrningafæð með sótthita og meðfylgjandi banvænu sýklasóttarlosti hjá sjúklingum með kirtilfrumukrabbamein í brisi með meinvörpum sem fengu meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal.

Hjá sjúklingum sem fengið hafa alvarlegar blóðfræðilegar aukaverkanir er mælt með að minnka skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2). Ekki á að meðhöndla sjúklinga með alvarlega beinmergsbælingu með ONIVYDE pegylated liposomal.

Saga um fyrri geislameðferð í kviðarholi eykur líkur á alvarlegri daufkyrningafæð og daufkyrningafæð með sótthita í kjölfar meðferðar með ONIVYDE pegylated liposomal. Mælt er með nákvæmu eftirliti með blóðgildum og íhuga á mergvaxtarþætti hjá sjúklingum með sögu um geislameðferð í kviðarholi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal samhliða geislameðferð.

Sjúklingar með skerta glúkúróníðtengingu gallrauða, svo sem sjúklingar með Gilberts-heilkenni, gætu verið í meiri hættu á að fá mergbælingu vegna meðferðar með ONIVYDE pegylated liposomal.

Ónæmisbælandi áhrif og bóluefni

Sé sjúklingum sem eru ónæmisbældir vegna krabbameinslyfjameðferðar, þar með talið vegna meðferðar með ONIVYDE pegylated liposomal, gefin lifandi eða veikluð bóluefni getur það valdið alvarlegum eða banvænum sýkingum; því skyldi forðast bólusetningu með lifandi bóluefni. Gefa má dauð eða óvirkjuð bóluefni; hins vegar gæti svörun við slíkum bóluefnum verið minnkuð.

Milliverkun við öfluga CYP3A4 hvata

ONIVYDE pegylated liposomal skal ekki gefa með öflugum CYP3A4 ensímhvötum svo sem krampastillandi lyfjum (fenýtóíni, fenóbarbitáli eða karbamazepíni), rífampíni, rífabútíni og jóhannesarjurt nema engin önnur meðferðarúrræði komi til greina. Viðeigandi upphafsskammtar fyrir sjúklinga sem taka þessi krampastillandi lyf eða aðra öfluga hvata hafa ekki verið skilgreindir. Íhuga á að skipta þeim í meðferð án ensímhvata að minnsta kosti 2 vikum áður en meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal er hafin (sjá kafla 4.5).

Milliverkanir við öfluga CYP3A4 hemla eða öfluga UGT1A1 hemla

ONIVYDE pegylated liposomal á ekki að gefa með öflugum CYP3A4 ensímhemlum (t.d. greipaldinsafa, klarítrómýsíní, indínávírí, ítrakónazólí, lópínávírí, nefazódóní, nelfínávírí, rítónávírí, sakvínávírí, telaprevírí, voríkónazólí). Hætta skal gjöf öflugra CYP3A4 hemla að minnsta kosti 1 viku áður en meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal hefst.

ONIVYDE pegylated liposomal á ekki að gefa með öflugum UGT1A hemlum (t.d. atazanávírí, gemfibrózílí, indínávírí) nema engin önnur meðferðarúrræði komi til greina.

Niðurgangur

ONIVYDE pegylated liposomal getur valdið alvarlegum og lífshættulegum niðurgangi. Ekki má gefa sjúklingum með teppusjúkdóm í meltingarvegi eða langvinnan bólgusjúkdóm í meltingarvegi ONIVYDE pegylated liposomal.

Niðurgangur getur verið snemmkominn (einkenni byrja ≤ 24 klukkustundum eftir að gjöf ONIVYDE pegylated liposomal er hafin) eða síðkominn (> 24 klukkustundir) (sjá kafla 4.8).

Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð eða meðferð samkvæmt einkennum með atrópíni hjá þeim sjúklingum sem fá snemmkominn niðurgang eða kólínerg viðbrögð nema fyrir því liggi aðrar frábendingar. Sjúklingar eiga að vera upplýstir um þá hættu sem fylgt getur síðkomnum niðurgangi sem getur verið alvarlegur og, í sjaldgæfum tilfellum, lífshættulegur þar sem langvarandi lausar eða

vatnskenndar hægðir geta orsakað vessaþurrð, truflanir á saltbúskap, ristilbólgu, sármyndun í meltingarvegi (GI), sýkingu eða blóðsýkingu.

Strax og vart verður við þunnar hægðir á sjúklingurinn að byrja að drekka mikið magn af vökva með söltum. Sjúklingar eiga að hafa greiðan aðgang að lóperamíði (eða sambærilegu) til að geta brugðist við síðkomnum niðurgangi. Byrja skal að nota lóperamíð strax og vart verður við lausar eða linar hægðir eða strax og hægðir verða örari en venjulega (að hámarki 16 mg/dag). Lóperamíð skal gefa þar til sjúklingur hefur verið laus við niðurgang í að minnsta kosti 12 klukkustundir. Til að forðast alvarlegan niðurgang á að hætta neyslu matvæla sem minnihalda mjólkursykur, viðhalda góðri vökvun og neyta fitusnauðra matvæla.

Íhuga á að gefa stuðningsmeðferð í formi sýklalyfja til inntöku (t.d. flúórókínólón í 7 daga) ef niðurgangur heldur áfram lengur en í 24 klst. Þrátt fyrir notkun lóperamíðs. Ekki á að nota lóperamíð lengur en 48 klukkustundir samfellt vegna hættu á þarmalömun. Ef niðurgangur heldur áfram í yfir 48 klukkustundir skal stöðva gjöf lóperamíðs, fylgjast með blóðsöltum og gefa salta vökva, og halda áfram að gefa stuðningsmeðferð í formi sýklalyfja þar til einkenni hafa hjaðnað.

Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrir niðurgangur hefur batnað þannig að hann sé ≤ 1 gráðu (2-3 hægðalosanir/dag umfram það sem var fyrir meðferð).

Eftir niðurgang af gráðu 3 eða 4 á að minnka næsta skammt af ONIVYDE pegylated liposomal (sjá kafla 4.2).

Kólinerg viðbrögð

Snemmkomnum niðurgangi getur fylgt kólinerg einkenni svo sem nefslímubólga, aukin munnvatnsframleiðsla, roði, aukin svitamyndun, hægur hjartsláttur, þröng sjáöldur og óhóflegar iðrahreyfingar. Ef vart verður við kólinerg einkenni á að gefa atrópín.

Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráð innrennslisviðbrögð

Tilkynnt var um innrennslisviðbrögð sem aðallega fólu í sér útbrot, ofsakláða, bjúg í kringum augu eða kláða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal. Ný tilfelli (öll af gráðu 1 eða gráðu 2) komu yfirleitt fram snemma á meðferðartímabilinu með ONIVYDE pegylated liposomal, aðeins 2 af 10 sjúklingum tóku eftir einkennum eftir skammt númer fimm.

Ofnæmisviðbrögð, þar á meðal bráð innrennslisviðbrögð, bráðaofnæmis-/ópolsviðbrögð og ofnæmisbjúgur geta komið fram. Ef fram koma alvarleg ofnæmisviðbrögð á að hætta meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal (sjá kafla 4.2).

Fyrri Whipple-aðgerð

Sjúklingar sem hafa farið í Whipple-aðgerð eru í meiri áhættu að fá alvarlegar sýkingar eftir meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með 5-FU og levkóvoríni. Fylgjast skal með einkennum um sýkingar hjá sjúklingum.

Æðakvillar

ONIVYDE pegylated liposomal hefur tengst tilvikum segareks svo sem lungnasegareks, segamyndunar í bláæðum og segareks í slagæðum. Afla á ítarlegrar sjúkrasögu til að bera kennsl á sjúklinga með fleiri en einn áhættuþátt auk undirliggjandi æxlis. Upplýsa á sjúklinga um teikn og einkenni segareks og ráðleggja þeim að hafa strax samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing ef einhver slík teikn eða einkenni koma fram.

Eiturverkun á lungu

Aukaverkanir sem minna á millivefslungnasjúkdóm (Interstitial Lung Disease, ILD) hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá írínótekan sem er ekki á lípósómformi. Í NAPOLI-3 rannsókninni var tilkynnt um lungnabólgu (pneumonitis) hjá 0,3% sjúklinga sem fengu ONIVYDE pegylated liposomal ásamt oxaliplatíni og 5-FU/LV. Áhættuþættir eru meðal annars undirliggjandi lungnasjúkdómur, notkun lyfja sem hafa eiturverkanir á lungu, örvunarþættir fyrir frumuþyrpingar eða fyrri saga um geislameðferð. Fylgjast á náið með sjúklingum með áhættuþætti með tilliti til einkenna frá öndunarfarum fyrir og

meðan á meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal stendur. Hnúðótt netfrumnamynstur sást á röntgenmynd af lungum hjá litlu hlutfalli sjúklinga sem tóku þátt í klínískri rannsókn með írínótekani. Nýtilkomin eða versnandi mæði, hósti og sótthiti ætti að hvetja til þess að gera hlé á meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal á meðan beðið er eftir greiningu á einkennum. Hætta skal meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal hjá sjúklingum með staðfesta greiningu á millivefslungnasjúkdómi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með gallrauðadreyra er heildarþéttni N-38 meiri (sjá kafla 5.2) og hjá þeim er því aukin hætta á dauðfyrningafæð. Framkvæma á heildartalningu blóðkorna reglulega hjá sjúklingum með heildarbilirúbín á bilinu 1,0-2,0 mg/dl. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (bilirúbín > 2 sinnum hærri en eðlileg efri viðmiðunarmörk [ULN]; transamínasa > 5 sinnum hærri en eðlileg efri viðmiðunarmörk (ULN). Gæta skal varúðar þegar ONIVYDE pegylated liposomal er gefið í samsettri meðferð með öðrum lyfjum sem geta haft eiturvefkanir á lifur, sérstaklega hjá sjúklingum með undirliggjandi skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingar sem eru of léttir (líkamsþyngdarstuðull < 18,5 kg/m²)

Í NAPOLI-1 rannsókninni fengu 5 af 8 vanþyngdarsjúklingum aukaverkanir af 3 eða 4 gráðu, aðallega mergbælingu, og hjá 7 af þessum 8 sjúklingum þurfti að gera skammtabreytingar, svo sem seinkun skammts, skammtaminnkun eða skammtastöðvun. Gæta skal varúðar þegar ONIVYDE pegylated liposomal er notað hjá sjúklingum með líkamsþyngdarstuðul < 18,5 kg/m².

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 33,1 mg af natríum í hverju hettuglasi, sem jafngildir 1,65% af daglegri hámarksinntöku natríums, sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Upplýsingar um milliverkanir ONIVYDE pegylated liposomal við önnur lyf eru fengnar úr útgefnum vísindagreinum um írínótekan sem er ekki á lípósómformi.

Milliverkanir sem hafa áhrif á notkun ONIVYDE pegylated liposomal

Öflugir CYP3A4 hvatar

Sjúklingar sem fá írínótekan sem er ekki á lípósómformi samhliða krampastillandi CYP3A4 ensímhvötum (fenýtóín, fenóbarbital eða karbamazepín) hafa marktækt minni útsetningu fyrir írínótekani (lækkun á AUC um 12% með jóhannesarjurt, 57%-79% með fenýtóíni, fenóbarbitali eða karbamazepíni) og SN-38 (lækkun á AUC um 42% með jóhannesarjurt, 36%-92% með fenýtóíni, fenóbarbitali eða karbamazepíni). Af þeim sökum getur samhliðagjöf ONIVYDE pegylated liposomal með CYP3A4 hvötum dregið úr almennri útsetningu fyrir ONIVYDE pegylated liposomal.

Öflugir CYP3A4 hemlar og UGT1A1 hemlar

Sjúklingar sem fá írínótekan sem er ekki á lípósómformi samhliða ketókónazóli sem er CYP3A4 og UGT1A1 hemill, hafa aukna SN-38 útsetningu upp á 109%. Því getur samhliða gjöf ONIVYDE pegylated liposomal og annarra CYP3A4 hemla (t.d. greipaldinsafa, klarítrómýsíns, indínavírs, ítrakónazóls, lópínavírs, nefazódóns, nelfínavírs, rítónavírs, sakvínavírs, telaprevírs, voríkónazóls) aukið almenna útsetningu fyrir ONIVYDE pegylated liposomal. Byggt á milliverkunum írínótekans sem er ekki á lípósómformi og ketókónazóli, getur samhliða gjöf ONIVYDE pegylated liposomal og annarra UGT1A1-hemla (t.d. atazanavírs, gemfíbrózíls, indínavírs, regorafeníbs) einnig aukið almenna útsetningu fyrir ONIVYDE pegylated liposomal.

Samhliðagjöf ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV breytir ekki lyfjahvörfum ONIVYDE pegylated liposomal miðað við lyfjahvarfagreiningu á þýðinu.

Æxlishefjandi lyf (þ.m.t. flúcytósín sem forlyf 5-flúoróúracíls)

Önnur æxlishefjandi lyf sem valda svipuðum aukaverkunum geta valdið versnun aukaverkana af írínótekani, svo sem mergbælingar.

Engar milliverkanir ONIVYDE pegylated liposomal við önnur lyf eru þekktar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal stendur og í 7 mánuði eftir það. Karlmenn eiga að nota smökk meðan á meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal stendur og í 4 mánuði eftir það.

Meðganga

Ekki eru fyrirbyggjandi fullnægjandi upplýsingar um notkun ONIVYDE pegylated liposomal hjá þunguðum konum. Sé ONIVYDE pegylated liposomal gefið þungaðri konu getur það skaðað fóstrið, þar sem sýnt hefur verið fram á í dýrarannsóknunum að aðalinnihaldsefnið írínótekan hefur eitruverkanir á fósturvísu og er vansköpunarvaldur (sjá kafla 5.3). Af þeim sökum, byggt á niðurstöðum dýrarannsókna og verkunarhætti írínótekans, á ekki að nota ONIVYDE pegylated liposomal á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ef ONIVYDE pegylated liposomal er notað á meðgöngu eða ef sjúklingur verður þungaður meðan á meðferð stendur, verður að láta sjúklinginn vita af hugsanlegri hættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort ONIVYDE pegylated liposomal eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Vegna þess að möguleiki er á alvarlegum aukaverkunum ONIVYDE pegylated liposomal hjá brjóstmylkingum má ekki nota ONIVYDE pegylated liposomal meðan á brjóstgjöf stendur (sjá kafla 4.3). Sjúklingar eiga ekki að hafa barn á brjósti fyrr en einum mánuði eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ONIVYDE pegylated liposomal á frjósemi hjá mönnum. Í dýrarannsóknum hefur írínótekan sem er ekki á lípósómformi sýnt sig að valda rýrnum á æxlunarfærum karldýra og kvendýra eftir marga daglega skammta (sjá kafla 5.3). Áður en meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal er hafin á að íhuga að veita sjúklingum ráðgjöf um varðveislu kynfrumna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

ONIVYDE pegylated liposomal hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Meðan á meðferð stendur eiga sjúklingar að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með oxaliplatíni, 5-flúoróúracíl og levkóvoríni (NALIRIFOX):

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir tengdar gjöf ONIVYDE pegylated liposomal hjá 370 sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með oxaliplatíni/5-FU/LV og sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð við kirtilfrumukrabbameini í brisi með meinvörpum.

Algengustu aukaverkanirnar (komu fyrir hjá $\geq 20\%$) voru niðurgangur, ógleði, uppköst, minnkuð matarlyst, þreyta, þróttleysi, dauðkyrningafæð, minnkaður fjöldi dauðkyrninga og blóðleysi.

Algengustu svænu aukaverkanirnar ($\geq 5\%$, gráða 3 eða 4) voru niðurgangur, ógleði, uppköst, minnkuð matarlyst, þreyta, þróttleysi, daufkyrningafæð, minnkaður fjöldi daufkyrninga, blóðleysi og blóðkalíumlækkun. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar ($\geq 2\%$) voru niðurgangur, ógleði, uppköst og vessaþurrð.

Aukaverkanir sem sáust við notkun ONIVYDE pegylated liposomal og leiddu til þess að notkun lyfsins var hætt fyrir fullt og allt komu fram hjá 9,5% sjúklinga; algengasta aukaverkun sem leiddi til þess að notkun lyfsins var hætt fyrir fullt og allt var daufkyrningafæð.

Skammtar af ONIVYDE pegylated liposomal voru minnkaðir vegna aukaverkana (óháð mati á orsakasamhengi) hjá 52,4% sjúklinga; algengustu aukaverkanir sem leiddu til þess að skammtar voru minnkaðir ($\geq 5\%$) voru niðurgangur, ógleði, daufkyrningafæð og minnkaður fjöldi daufkyrninga.

Gert var hlé á gjöf ONIVYDE pegylated liposomal vegna aukaverkana (óháð mati á orsakasamhengi) hjá 1,9% sjúklinga; algengustu aukaverkanir sem leiddu til þess að hlé var gert á gjöf lyfsins voru ofnæmi og innrennslisviðbrögð, sem komu fram hjá 0,5% sjúklinga.

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með 5-flúórouracíl og levkóvoríni:

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir tengdar gjöf ONIVYDE pegylated liposomal hjá 264 sjúklingum með kirtilfrumukrabbamein í brisi með meinvörpum þar sem sjúkdómurinn hafði versnað eftir meðferð með gemcítabíni.

Algengustu aukaverkanirnar hjá þeim sem fengu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (komu fyrir hjá $\geq 20\%$) voru: niðurgangur, ógleði, uppköst, minnkuð matarlyst, daufkyrningafæð, þreyta, þróttleysi, blóðleysi, munnbólga og sótthiti. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar ($\geq 2\%$) af meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal voru niðurgangur, uppköst, daufkyrningafæð með sótthita, ógleði, sótthiti, blóðsýking, vessaþurrð, sýklasóttarlost, lungnabólga, bráð nýrnabilun og blóðflagnafæð.

Tíðni aukaverkana sem leiddu til að meðferð var varanlega hætt var 11% hjá þeim sem fengu samsetta meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Hjá þeim sem fengu samsetta meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um og leiddu til þess að hætta þurfti meðferð sýking og niðurgangur.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem lýst er í þessum kafla hafa komið upp í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu ONIVYDE pegylated liposomal.

Aukaverkanir sem geta átt sér stað meðan á meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal stendur eru teknar saman hér fyrir neðan og taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni (tafla 4). Innan líffæraflokka og tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðniflokkar aukaverkana eru: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)* og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 4: Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal

Líffæraflokkur Tíðni*	Ásamt oxaliplatíni/5-FU/LV (í NAPOLI-3 rannsókninni)	Ásamt 5-FU/LV (í NAPOLI-1 rannsókninni og eftir markaðssetningu lyfsins)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Algengar	Blóðsýking, þvagfærasýking, hvítuveppasýking, nefkoksbólga	Sýklasóttarlost, blóðsýking, lungnabólga, daufkyrningafæð með sótthita, maga- og garnabólga, þruskusýking í munni
Sjaldgæfar	Sarpbólga, lungnabólga, ígerð við endaþarm, sýking með hita, maga- og garnabólga, slímhúðarsýking, sveppasýking í munni, sýking af völdum <i>Clostridium difficile</i> , tárubólga, graftarkýli, Herpes simplex sýking, barkabólga, tannholdsbólga, útbrot með	Blóðsýking út frá gallvegum

	graftarbólum, skútabólga, tannsýking, sveppasýking í sköpum og leggöngum	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)		
Sjaldgæfar	Bjúgur við æxli	
Blóð og eitlar		
Mjög algengar	Blóðleysi, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð	Daufkyrningafæð, hvítornafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð
Algengar	Daufkyrningafæð með hita, hvítornafæð, eitifrumnafæð	Eitifrumnafæð
Sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð, blóðlýsublóðleysi	
Ónæmiskerfi		
Sjaldgæfar	<u>Ofnæmi</u>	<u>Ofnæmi</u>
Tíðni ekki þekkt		Bráðaofnæmis-/óþolsviðbrögð, ofnæmisbjúgur
Efnaskipti og næring		
Mjög algengar	Blóðkalíumlækkun, minnkuð matarlyst	Blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiumlækkun, vessapurrd, minnkuð matarlyst
Algengar	Vessapurrd, blóðnatríumlækkun, blóðfosfatlækkun, blóðmagnesiumlækkun, blóðalþímínalækkun, blóðkalsíumlækkun	Blóðsykurlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðfosfatlækkun
Sjaldgæfar	Röskun á blóðsöltum, blóðkalsíumhækkun, frumudauði, blóðklórlækkun, þvagsýrugigt, blóðsykurhækkun, blóðkalíumhækkun, járnskortur, vannæring	
Geðræn vandamál		
Algengar		Svefnleysi
Sjaldgæfar	Svefnleysi, ruglástand, þunglyndi, taugaveiklun	
Taugakerfi		
Mjög algengar	Útlægur taugakvilli, breytingar á bragðskyni, snertiskynsröskun	Sundl
Algengar	Skjálfti, eituráhrif á taugar, tilfinningaröskun, kólínert heilkenni, höfuðverkur, sundl	Kólínert heilkenni, breytingar á bragðskyni
Sjaldgæfar	Flog, heilablæðing, blóðpurrd í heila, blóðpurrdarslag, tap á lyktarskyni, tap á bragðskyni, jafnvægisröskun, svefnsækni, skert húðskyn, greindarskerðing, svefnhöfði, minnisskerðing, yfirliðstilfinning, yfirlið, skammvinnt blóðpurrdarkast	
Augu		
Algengar	Þokusjón	
Sjaldgæfar	Augnerting, minnkuð sjónskerpa	
Eyru og vöfundarhús		
Sjaldgæfar	Svimi	
Hjarta		
Algengar	Hraðsláttur	Lágþrýstingur
Sjaldgæfar	Hjartaöng, brátt hjartadrep, hjartsláttarónot	
Æðar		
Algengar	Lágþrýstingur, segarek	Lungnasegarek, segarek
Sjaldgæfar	Háþrýstingur, útlimakuldi, margúll, bláæðabólga	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Algengar	Lungnasegarek, hiksti, mæði, blóðnasir	Mæði, raddtruflun
Sjaldgæfar	Verkur í munni og koki, hósti, ofildi,	Súrefnisshortur,

	bólga í nefi, samfallið lunga, raddtruflun, lungnabólga	millivefslungnasjúkdómur (þ.m.t. lungnabólga)
Meltingarfæri		
Mjög algengar	Niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkir /óþægindi í kvið, munnbólga	Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkir, munnbólga
Algengar	Ristilbólga, garna- og ristilbólga, hægðatregða, munnþurrkur, vindgangur, þaninn kviður, meltingartruflanir, vélindabakflæði, gyllinæð, kyngingarerfiðleikar,	Ristilbólga, gyllinæð
Sjaldgæfar	Eituráhrif á meltingarveg, teppa í skeifugörn, hægðaleki, munnangur, tilfinningaröskun í munni, verkur í munni, tungukvilli, sprungur við endaparm, sár í munnvikum, verkur við hægðalosun, snertiskynsröskun í munni, tannáta, ropi, magakvilli, magabólga, tannholdskvilli, verkur í tannholdi, blóðhægðir, ofurnæmi tanna, garnalömun, þroti í vörum, sár í munni, krampi í vélinda, tannholdssjúkdómur, blæðing frá endaparmi	Vélindabólga, endaparmsbólga
Lifur og gall		
Algengar	Hækkað gildi gallrauða í blóði	Blóðalbúmínlækkun
Sjaldgæfar	Gallrásarbólga, eitrunarlifrabólga, gallteppa, frumurof í lifur	
Húð og undirhúð		
Mjög algengar	Hárlos	Hárlos
Algengar	Húðþurrkur, handa-fóta heilkenni, útbrot, oflitun húðar	Kláði
Sjaldgæfar	Kláði, ofsvitnun, blöðruhúðbólga, útbreidd flögnunar húðbólga, hörundsroði, eituráhrif á neglur, graftarnabbar, blæðing undir húð, sóri, viðkvæm húð, húðflögnun, húðskemmdir, háræðavíkkun (telangiectasia), ofsakláði	Ofsakláði, útbrot, mislitun nagla
Tíðni ekki þekkt		Hörundsroði
Stoðkerfi og bandvefur		
Algengar	Máttleysi í vöðvum, vöðvaverkur, vöðvakippir	
Sjaldgæfar	Liðverkir, bakverkur, beinverkir, verkur í útlimum, fjölleiðabólga	
Nýru og þvægfæri		
Algengar	Bráð nýrnaskemmd	Bráð nýrnabilun
Sjaldgæfar	Skert nýrnastarfsemi, nýrnabilun, erfiðleikar við þvæglát, próteinmiga	
Æxlunarfæri og brjóst		
Sjaldgæfar	Þurrkur í sköpum og leggöngum	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Mjög algengar	Þróttleysi, slímhúðarbólga	Sótthiti, bjúgur á útlimum, slímhúðarbólga, þróttleysi
Algengar	Hiti, bjúgur, kuldahrollur	Innrennslisviðbrögð, bjúgur
Sjaldgæfar	Lasleiki, almennt versnandi heilsufar, bólga, heilkenni fjölkerfabilunar, influensulík veikindi, brjóstverkur sem ekki stafar frá hjarta, verkur í handarkrika, brjóstverkur, lækkaður líkamshiti, verkur, þroti í andliti, hitaóþol, þurr húð	
Rannsóknaniðurstöður		

Mjög algengar	Þyngdartap	Þyngdartap
Algengar	Hækkuð gildi transamínasa (ALAT og ASAT), hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði, hækkað gildi gamma-glútamýltransferasa, hækkað gildi kreatíníns í blóði	Hækkað gildi gallrauða, hækkuð gildi transamínasa (ALAT og ASAT), hækkun á INR (international normalised ratio)
Sjaldgæfar	Hækkun á INR (international normalised ratio), lækkað gildi heildarpróteins í blóði, minnkuð úthreinsun kreatíníns um nýru, lengt QT-bil á hjartarafriti, aukinn fjöldi einkirninga, hækkað gildi trópóníns I	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		
Algengar	Innrennslisviðbrögð	

* Ekki er hægt að meta mjög sjaldgæfar aukaverkanir út frá NAPOLI-1 rannsókninni vegna smæðar úrtaksins.

Lýsing á völdum aukaverknum

Mergbæling

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með oxaliplatíni, 5-flúórouracíl og levkóvoríni:
Aukaverkanir sem leiddu til dauða voru daufkyrningafæð með hita og blóðfrumnafæð, hvor um sig kom fram hjá 0,3% sjúklinga í NALIRIFOX hópnum.

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með 5-flúórouracíl og levkóvoríni:
Mergbæling (daufkyrningafæð/hvítornafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi) var algengari í ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV armi rannsóknarinnar í samanburði við 5-FU/LV samanburðarhópinn.

Daufkyrningafæð/hvítornafæð

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með oxaliplatíni, 5-flúórouracíl og levkóvoríni:
Hvítornafæð af gráðu 3 eða 4 kom fram hjá 0,8% sjúklinga sem fengu NALIRIFOX.
Í NAPOLI-3 rannsókninni, þar sem ONIVYDE pegylated liposomal ásamt oxaliplatíni/5-FU/LV (NALIRIFOX) var borið saman við gemcitabín ásamt nab-paclitaxeli (Gem+NabP), sýndu gögn um öryggi að tilkynnt var um daufkyrningafæð með meiri tíðni í hópnum sem fékk Gem+NabP.
Daufkyrningafæð af gráðu 3 eða 4, minnkaður fjöldi daufkyrninga og daufkyrningafæð með hita komu fram hjá 14,1%, 9,7% og 1,9% sjúklinga sem fengu NALIRIFOX (í þeirri röð).

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með 5-flúórouracíl og levkóvoríni:
Daufkyrningafæð/hvítfrumnafæð voru mest áberandi eiturvekanirnar á blóð. Daufkyrningafæð af gráðu 3 eða hærri kom oftast fyrir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (27,4%) í samanburði við sjúklinga sem fengu meðferð með 5-FU/LV (1,5%).
Daufkyrningafæð með sótthita/blóðsýking kom oftast fram hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV [hjá 4 sjúklingum (3,4%)] í samanburði við sjúklinga í 5-FU/LV samanburðarhópnum [hjá 1 sjúklingi (0,7%)].
Miðgildi tíma þar til lággildi fjölda daufkyrninga náðist hjá sjúklingum með daufkyrningafæð af gráðu ≥ 3 er 23 (á bilinu 8-104) dagar frá fyrsta skammti meðferðar með ONIVYDE pegylated liposomal.

Blóðflagnafæð

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með oxaliplatíni, 5-flúórouracíl og levkóvoríni:
Blóðflagnafæð af gráðu 3 eða 4 kom fram hjá 0,5% sjúklinga sem fengu NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með 5-flúórouracíl og levkóvoríni:
Blóðflagnafæð af gráðu 3 eða hærri kom fyrir hjá 2,6% þeirra sjúklinga sem fengu meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV og 0% þeirra sjúklinga sem fengu meðferð með 5-FU/LV.

Blóðleysi

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með oxaliplatíni, 5-flúórouráacíl og levkóvoríni:
Blóðleysi af gráðu 3 eða 4 kom fram hjá 7,3% sjúklinga sem fengu NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með 5-flúórouráacíl og levkóvoríni:
Blóðleysi af gráðu 3 eða hærri kom fyrir hjá 10,3% þeirra sjúklinga sem fengu meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV og hjá 6,7% þeirra sjúklinga sem fengu meðferð með 5-FU/LV.

Bráð nýrnabilun

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með oxaliplatíni, 5-flúórouráacíl og levkóvoríni:
Í NAPOLI-3 rannsókninni kom skert nýrnastarfsemi fram hjá 0,3% sjúklinga og var hún af gráðu 3 eða 4, nýrnabilun af gráðu 1 til 4 kom fram hjá 0,5% sjúklinga, af þeim tilvikum voru 0,3% af gráðu 3 eða 4, bráðar nýrnaskemmdir af gráðu 1 til 4 komu fram hjá 1,1% sjúklinga, af þeim tilvikum voru 0,8% af gráðu 3 eða 4 hjá sjúklingum sem fengu NALIRIFOX. Hækkað gildi kreatínins í blóði af gráðu 1 til 4 kom fram hjá 1,4% sjúklinga, af þeim tilvikum voru 0,3% af gráðu 3 eða 4, minnkuð úthreinsun kreatínins um nýru af gráðu 1 eða 2 kom fram hjá 0,3% sjúklinga sem fengu NALIRIFOX. Eitt tilvik nýrnabilunar (0,3%) hjá sjúklingi í hópnum sem fékk NALIRIFOX leiddi til dauða.

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með 5-flúórouráacíl og levkóvoríni:
Skert nýrnastarfsemi og bráð nýrnabilun komu fram í NAPOLI-1 rannsókninni, oftast hjá sjúklingum með minnkað blóðrúmmál vegna ógleði/uppkasta og/eða niðurgangs. Tilkynnt var um bráða nýrnabilun hjá 6 af 117 sjúklingum (5,1%) í hópnum sem fékk ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Niðurgangur og skyldar aukaverkanir

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með oxaliplatíni, 5-flúórouráacíl og levkóvoríni:
Í NAPOLI-3 rannsókninni sýndu gögn um öryggi að tilkynnt var um niðurgang, bæði af öllum gráðum og af gráðu 3 eða 4, með meiri tíðni í hópnum sem fékk NALIRIFOX. Niðurgangur af gráðu 1 til 4 kom fram hjá 64,3% sjúklinga og niðurgangur af gráðu 3 til 4 kom fram hjá 19,5% sjúklinga í hópnum sem fékk NALIRIFOX. Tilkynnt var um birtingarmyndir kólínergra viðbragða, svo sem nefslímubólgu, nefrennsli, ofseytingu munnvatns, roðapöt, hitapöt og aukna táraseytingu hjá sjúklingum sem fengu NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með 5-flúórouráacíl og levkóvoríni:
Í NAPOLI-1 rannsókninni kom niðurgangur af gráðu 3 eða 4 fram hjá 12,8% sjúklinga sem fengu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV. Hjá sjúklingum sem fengu síðkominn niðurgang var miðgildi tímalengdar fram að byrjun síðkomins niðurgangs 8 dagar frá því að ONIVYDE pegylated liposomal var gefið. Snemmkominn niðurgangur, sem oftast kemur fram ≤ 24 klukkustundum eftir lyfjagjöf, er oftast skammvinnur. Snemmkomnum niðurgangi getur fylgt kólínerg einkenni svo sem nefslímubólga, aukin munnvatnsframleiðsla, roði, aukin svitamyndun, hægur hjartsláttur, þröng sjáöldur og óhóflegar iðrahreyfingar sem geta komið af stað krömpum í kviðarholi. Snemmkominn niðurgangur kom fram hjá 29,9% sjúklinga og kólínerg viðbrögð komu fram hjá 3,4% sjúklinga sem fengu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Innrennslisviðbrögð

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með oxaliplatíni, 5-flúórouráacíl og levkóvoríni:
Í NAPOLI-3 rannsókninni komu innrennslisviðbrögð fram hjá 1,4% sjúklinga sem fengu NALIRIFOX. Öll slík tilvik voru væg eða miðlungi alvarleg (gráða 1 og 2).

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með 5-flúórouracíl og levkóvoríni:

Í NAPOLI-1 rannsókninni var tilkynnt um bráð innrennslisviðbrögð hjá 6,8% sjúklinga í hópnum sem fékk ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Á heildina lítið var ekki mikill klínískur munur á öryggi milli sjúklinga ≥ 65 ára og sjúklinga < 65 ára.

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með oxaliplatíni, 5-flúórouracíl og levkóvoríni:

Í NAPOLI-3 rannsókninni var miðgildi aldurs 65 ára (á bilinu 20 til 85 ára), 50,1% sjúklinganna voru a.m.k. 65 ára og 6,9% sjúklinganna voru 75 ára eða eldri. Gögn um öryggi eftir aldurshópum voru í samræmi við gögn um sjúklinga sem fengu NALIRIFOX í heildarþýðinu.

ONIVYDE pegylated liposomal í samsettri meðferð með 5-flúórouracíl og levkóvoríni:

Í NAPOLI-1 rannsókninni voru fleiri sem hættu þátttöku meðal sjúklinga ≥ 65 ára en meðal sjúklinga < 65 ára af þeim sem fengu meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (14,8% á móti 7,9%) og í sumum tilfellum gengu aukaverkanir ekki til baka. Alvarlegar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð (af gráðu 3 eða hærri) voru algengari hjá sjúklingum < 65 ára (84,1% og 50,8%) samanborið við sjúklinga ≥ 65 ára (68,5% og 44,4%). Á hinn bóginn upplifðu sjúklingar > 75 ára (n=12) sem fengu meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV í rannsókn á kirtilfrumukrabbameini í brisi oftast alvarlegar aukaverkanir og oftast þurfti að fresta skömmtum, minnka skammta og stöðva meðferð miðað við sjúklinga ≤ 75 ára (n=105).

Einstaklingar af asískum uppruna

Í samanburði við hvíta kynstofninn sáust færri tilfelli niðurgangs hjá sjúklingum af asískum uppruna í NAPOLI-1 rannsókninni [14 (19,2%) af 73 sjúklingum af hvíta kynstofninum fengu ≥ 3 gráðu niðurgang og 1 af 33 (3,3%) asískum sjúklingum fengu ≥ 3 gráðu niðurgang], en hjá þeim sáust hins vegar fleiri og alvarlegri tilvik daufkýrningafæðar. Hjá sjúklingum sem fengu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV voru tilfelli daufkýrningafæðar af ≥ 3 gráðu fleiri meðal sjúklinga af asískum uppruna [18 af 33 (55%)] í samanburði við sjúklinga af hvíta kynstofninum [13 af 73 (18%)]. Tilkynnt var um daufkýrningafæð með hita/sýklasótt með daufkýrningafæð hjá 6% sjúklinga af asískum uppruna í samanburði við 1% sjúklinga af hvíta kynstofninum. Þetta er í samræmi við lyfjahvarfagreiningu á þýðinu sem sýndi að hjá einstaklingum af asískum uppruna var lægri útsetning fyrir írínótekani og hærri útsetning fyrir virka umbrotsefni þess SC-38 heldur en hjá einstaklingum af hvíta kynstofninum.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Í klínískum rannsóknum á írínótekani sem er ekki á lípósómformi og var gefið í vikulegum skömmtum voru umtalsvert meiri líkur á því að sjúklingar með meðalmikla hækkun á grunnildi heildargallrauða í sermi (1,0 til 2,0 mg/dl) fengu daufkýrningafæð af gráðu 3 eða gráðu 4 í fyrstu meðferðarlootu en þeir sjúklingar sem voru með gallrauðagildi undir 1,0 mg/dl.

Sjúklingar með UGT1A1-genasamsætu

Einstaklingar sem eru 7/7 arfhreinir fyrir UGT1A1*28 genasamsætu eru í aukinni hættu á að fá daufkýrningafæð eftir gjöf írínótekans sem er ekki á lípósómformi. Í NAPOLI-1 rannsókninni var tíðni ≥ 3 gráðu daufkýrningafæðar hjá þessum sjúklingum [2 af 7 (28,6%)] svipuð og tíðni hjá þeim sjúklingum sem voru ekki arfhreinir fyrir UGT1A1*28 genasamsætu og fengu upphafsskammtinn 70 mg/m² af ONIVYDE pegylated liposomal [30 af 110 (27,3%)] (sjá kafla 5.1). Ekki var lagt mat á þessar niðurstöður í NAPOLI-3 rannsókninni.

Sjúklingar sem eru of léttir (líkamsþyngdarstuðull < 18,5 kg/m²)

Í NAPOLI-1 rannsókninni fengu 5 af 8 vanþyngdarsjúklingum aukaverkanir af 3 eða 4 gráðu, aðallega mergbælingu, og hjá 7 af þessum 8 sjúklingum þurfti að gera skammtabreytingar, svo sem seinkun skammts, skammtaminnkun eða skammtastöðvun (sjá kafla 4.4). Ekki var lagt mat á þessar niðurstöður í NAPOLI-3 rannsókninni.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Í klínískum rannsóknum var ONIVYDE pegylated liposomal gefið sjúklingum með ýmsar tegundir krabbameina í skömmtnun allt að 210 mg/m². Aukaverkanir hjá þessum sjúklingum voru svipaðar þeim sem tilkynnt hefur verið um þegar um er að ræða ráðlagða skammta og skammtaáætlanir.

Sagt hefur verið frá ofskömmtnun írinótekans sem er ekki á lípósómformi í skömmtnun allt upp í tvöfaldan ráðlagðan meðferðarskammt írinótekans; slíkt getur verið banvænt. Mikilvægustu klínísku aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru alvarleg daufkýrningafæð og alvarlegur niðurgangur.

Ekkert þekkt mótefni er til gegn ofskömmtnun ONIVYDE pegylated liposomal. Veita á hámarks stuðningsmeðferð til að koma í veg fyrir vessaþurrð vegna niðurgangs og til að meðhöndla aukaverkanir tengdar sýkingum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Tópóísómerasa 1 (TOP1)-hemlar, ATC-flokkur: L01CE02.

Verkunarháttur

Virka efnið í ONIVYDE pegylated liposomal er írinótekan (tópóísómerasa I hemill) í tveggja laga blöðrungi gerðum úr lípíðum eða lípósóm.

Írinótekan er afleiða af kamptótekíni. Kamptótekín virka sem sértækir hemlar fyrir ensímið DNA topóísómerasa I. Írinótekan og virkt umbrotsefni þess SN-38 binst á afturkræfan hátt við topóísómerasa I-DNA fléttuna og hvetur einþræða DNA skemmdir sem stöðvar eftirmyndunarkeðju DNA og hefur þannig frumuskemmandi verkun. Umbrot írinótekans í SN-38 fara fram fyrir tilstilli karboxýlesterasa. SN-38 er um það bil 1.000 sinnum öflugra en írinótekan sem hemill fyrir topóísómerasa I sem hefur verið einangrað úr æxlisfrumulínum manna og nagdýra.

Lyfhrif

Í dýratilraunum hefur ONIVYDE pegylated liposomal sýnt sig að lengja plasmagildi írinótekans og framlengja þannig útsetningu fyrir virka umbrotsefninu SN-38 við æxlið.

Verkun og öryggi

NAPOLI-3 rannsóknin:

Lagt var mat á verkun og öryggi við meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal ásamt oxaliplatíni, 5-flúórouracíli og levkóvoríni (NALIRIFOX) í NAPOLI-3 rannsókninni, slembiraðaðri, fjölsetra, opinni rannsókn með samanburði við virk lyf, sem tók til 770 sjúklinga með kirtilfrumukrabbamein í brisi með meinvörpum sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð við sjúkdómi með meinvörpum. Slembiröðun var lagskipt eftir heimshluta, stöðu meinvarpa í lifur og ECOG færnistuðli. Sjúklingum var slembiraðað (1:1) til að fá aðra hvora eftirtalinna meðferða:

NALIRIFOX: ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² með innrennsli í bláæð á 90 mínútum, að því loknu oxaliplatín 60 mg/m² í bláæð á 120 mínútum, þar næst levkóvorín 400 mg/m² í bláæð á 30 mínútum og að lokum er 5-FU 2.400 mg/m² gefið í bláæð á 46 klukkustundum, þetta er endurtekið á 2 vikna fresti.

Gem+NabP: Nab-paclitaxel 125 mg/m² með innrennsli í bláæð á 35 mínútum, að því loknu gemcitabín 1.000 mg/m² í bláæð á 30 mínútum á dögum 1, 8 og 15 í hverri 28 daga meðferðarlotu.

Sjúklingum sem voru arfhreinir fyrir UGT1A1*28 samsætuna var gefinn sami upphafsskammtur af ONIVYDE pegylated liposomal (50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal) og fylgst var náið með þeim með tilliti til aukaverkana.

Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðum eða eiturráhrif urðu óásættanleg. Rannsakendur mátu æxlisstöðu við upphaf rannsóknarinnar og síðan á 8 vikna fresti, samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðum.

Aðalmælibreytur fyrir verkun voru heildarlifun, lifun án versunar sjúkdóms og hlutlæg svörunartíðni.

Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúklinga við upphaf rannsóknarinnar voru sem hér segir: miðgildi aldurs 65 ára (á bilinu 20-85 ára); 50% voru 65 ára eða eldri; 56% voru karlkyns; 83% voru af hvítum kynstofni; 5% voru af asískum uppruna; 3% voru af þeldökkum eða afrísk-amerískum uppruna; ECOG færnistuðull var 0 hjá 43% sjúklinga og 1 hjá 57% sjúklinga; 87% voru með meinvörp í lifur.

NAPOLI-3 rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktæka bætingu varðandi heildarlifun og lifun án versunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk NALIRIFOX, borið saman við hópinn sem fékk Gem+NabP, samkvæmt upphaflegri skilgreiningu lagskiptingar í áætlun um tölfræðigreiningu. Í lokagreiningunni var miðgildi heildarlifunar 11,1 mánuðir (95% öryggismörk: 10,0; 12,1; áhættuhlutfall 0,84 (95% öryggismörk: 0,71; 0,99); p=0,04) fyrir hópinn sem fékk NALIRIFOX og 9,2 mánuðir (95% öryggismörk: 8,3; 10,6) fyrir hópinn sem fékk Gem+NabP. Niðurstöður uppfærðrar greiningar á heildarlifun eru teknar saman í töflu 5 og á mynd 1 (heildarlifun).

Tafla 5: Niðurstöður varðandi verkun í klínísku rannsókninni NAPOLI-3

	NALIRIFOX (N=383)	Gem+NabP (N=387)
Uppfærð greining á heildarlifun, gagnasnið = 3. október 2023		
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	11,1	9,2
(95% öryggismörk)	(10,0; 12,1)	(8,3; 10,6)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)*	0,85 (0,73; 0,99)	
Lifun án versnunar sjúkdóms, gagnasnið = 23. júlí 2022**		
Dauðsfall eða versnun sjúkdóms, n (%)	249 (65)	259 (67)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	7,4	5,6
(95% öryggismörk)	(6,0; 7,7)	(5,3; 5,8)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)*	0,70 (0,59; 0,84)	
p-gildi [†]	0,0001	
Hlutlæg svörunartíðni, gagnasnið = 23. júlí 2022		

	NALIRIFOX (N=383)	Gem+NabP (N=387)
Hlutlæg svörunartíðni (95% öryggismörk)	41,8 (36,8; 46,9)	36,2 (31,4; 41,2)
Alger svörun, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)
Hlutasvörun, n (%)	159 (41,5)	139 (35,9)

NALIRIFOX= ONIVYDE pegylated liposomal +oxaliplatín/5-flúórouracíl/levkóvorín;

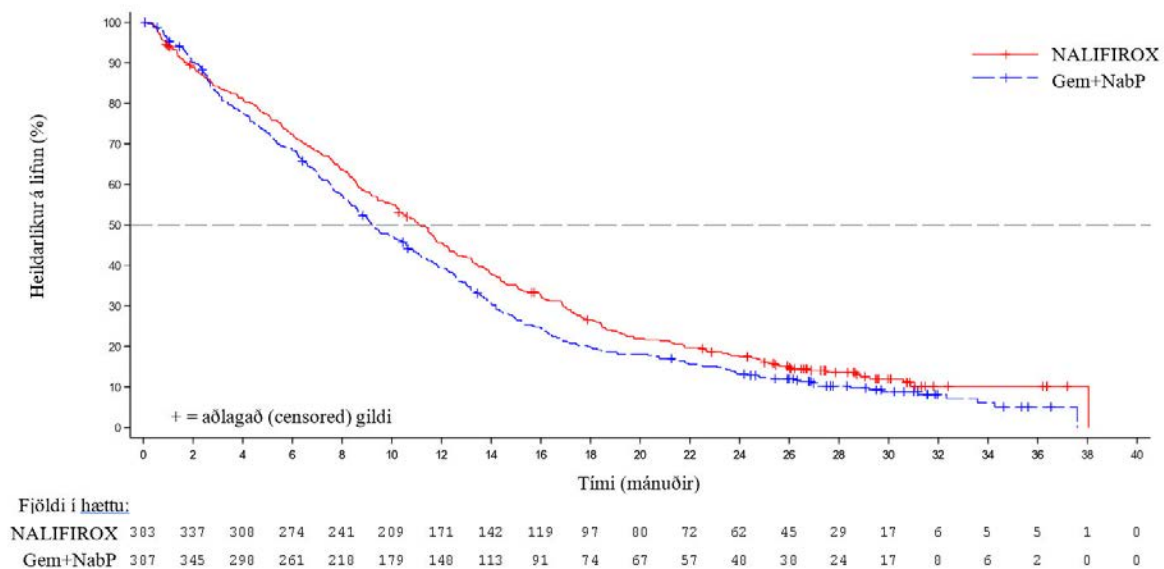
Gem+NabP=gemcitabín+nab-paclitaxel

* Byggt á lagskiptu Cox líkani fyrir hlutfallslega áhættu eftir ECOG færnistuðli við upphaf rannsóknarinnar, heimshluta (Norður-Ameríka, Austur-Asía og aðrir heimshlutar) og stöðu meinvarpa í lifur

** Gildi fyrir sjúklinga voru aðlöguð ef þeir höfðu seinna hafið meðferð með krabbameinslyfjum eða dregið samþykki sitt við þátttöku í rannsókninni til baka, eða ef ekki var unt að fylgja þeim eftir eða ef æxlisstaða var ekki metin í 2 heimsóknum í röð og sjúkdómurinn versnaði síðan eða sjúklingurinn lést

† Byggt á lagskiptu log-rank prófi.

Mynd 1: Kaplan-Meier graf fyrir uppfærða greiningu á heildarlífun í NAPOLI-3 rannsókninni, gagnasnið = 3. október 2023



NAPOLI-1 rannsóknin:

Öryggi og verkun ONIVYDE pegylated liposomal var rannsakað í fjölbjóða, slembiráðaðri, opinni samanburðarrannsókn (NAPOLI-1) sem prófaði tvenns konar meðferðaráætlanir fyrir sjúklinga með kirtilfrumukrabbamein í brisi með meinvörpum sem höfðu fengið sjúkdómsversnun eftir meðferð með gemcitabíni með eða án annarra lyfja. Rannsóknin var hönnuð til að meta verkun og öryggi einlyfjameðferðar með ONIVYDE pegylated liposomal eða ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV í samanburði við virkan samanburðarhóp sem fékk 5-FU/LV.

Sjúklingar sem slembiröðuðust í þann hóp sem fékk ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV fengu ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² sem innrennsli í bláæð gefið á 90 mínútum, að því loknu var LV 400 mg/m² gefið í bláæð á 30 mínútum og að lokum var 5-FU 2.400 mg/m² gefið í bláæð á 46 klukkustundum, gefið á 2 vikna fresti. Sjúklingar sem voru arfhreinir fyrir UGT1A1*28 genasamsætu fengu lægri upphafsskammt af ONIVYDE pegylated liposomal (sjá kafla 4.2). Sjúklingar sem slembiröðuðust í þann hóp sem fékk 5-FU/LV fengu levkóvorín 200 mg/m² gefið í bláæð á 30 mínútum, að því loknu var 5-FU 2.000 mg/m² gefið í bláæð á 24 klukkustundum, þetta var gefið á degi 1, 8, 15 og 22 í 6 vikna meðferðarlotu. Sjúklingar sem slembiröðuðust í þann hóp sem fékk einlyfjameðferð með ONIVYDE pegylated liposomal fengu 100 mg/m² gefið sem innrennsli í bláæð á 90 mínútum á 3 vikna fresti.

Þeir þættir sem voru lykilforsenda þess að sjúklingar með kirtilfrumukrabbamein í brisi með meinvörpum voru metnir hæfir til þátttöku í klínísku rannsókninni NAPOLI-1 voru Karnofsky getustaðall (Karnofsky Performance Status, KPS) ≥ 70 , eðlileg gallrauðagildi og transamínasagildi $\leq 2,5$ sinnum efri viðmiðunarmörk eða ≤ 5 sinnum efri viðmiðunarmörk hjá þeim sjúklingum sem voru með meinvörp í lifur og albúmíngildi $\geq 3,0$ g/dl.

Alls var 417 sjúklingum slembiraðað í ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV hópinn (N=117), ONIVYDE pegylated liposomal einlyfjameðferðarhópinn (N=151) og 5-FU/LV hópinn (N=149). Lýðfræðilegir þættir og sjúkdómseinkenni í upphafi voru í góðu jafnvægi milli hópanna.

Í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (heildarfjöldi slembiraðaður) var miðgildi aldurs 63 ár (bil 31-87 ár), 57% voru karlkyns, 61% voru af hvíta kynstofninum og 33% voru af asískum uppruna. Meðalupphafsgildi albúmíns var 3,6 g/dl og upphafsgildi KPS var 90-100 hjá 55% sjúklinganna. Upplýsingar um sjúkdóm voru meðal annars þær að 68% sjúklinga voru með meinvörp í lifur og 31% með meinvörp í lungum, 12% sjúklinga höfðu ekki fyrri sögu um meðferð vegna meinvarpa, 56% sjúklinga höfðu farið í gegnum eina fyrri meðferð vegna meinvarpa, 32% sjúklinga höfðu farið í gegnum 2 eða fleiri fyrri meðferðir vegna meinvarpa.

Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanlegar eiturvekanir komu fram. Aðalniðurstaða mælinga var heildarlifun (overall survival, OS). Aðrar niðurstöður mælinga voru meðal annars lifun án versnunar (progression free survival, PFS) og hlutlæg svörunartíðni (objective response rate, ORR). Niðurstöður má sjá í töflu 6. Heildarlifun má sjá á mynd 2.

Tafla 6 Niðurstöður verkunar úr klínísku rannsókninni NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N= 119)
Heildarlifun ¹		
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	75 (64)	80 (67)
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	6,1	4,2
(95% öryggismörk (CI))	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Áhættuhlutfall (95% CI) ³	0,67 (0,49-0,92)	
p-gildi ⁴	0,0122	
Lifun án versnunar ^{1,2}		
Dauðsfall eða versnun, n (%)	83 (71)	92 (77)
Miðgildi lifunar án versnunar (mánuðir)	3,1	1,5
(95% CI)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Áhættuhlutfall (95% CI) ³	0,56 (0,41-0,75)	
p-gildi ⁴	0,0001	

	ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N= 119)
Hlutlæg svörunartíðni²		
N	19	1
Hlutlæg svörunartíðni (%)	16,2	0,8
95% öryggisbil (CI) fyrir tíðni ⁵	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Munur á tíðni (95% CI) ⁵	15,4 (8,5, 22,3)	
p-gildi ⁶	< 0,0001	

¹ Miðgildi er Kaplan-Meier mat á miðgildi lifunartíma

² Samkvæmt RECIST viðmiðum, útg. 1.1.

³ Greining á Cox-líkani

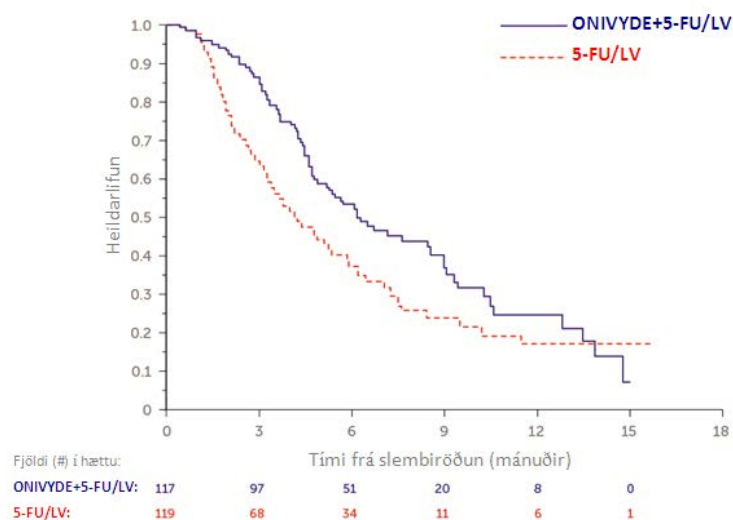
⁴ Ólagskipt log-rank próf

⁵ Byggt á venjulegri samræmingu

⁶ Fishers nákvæmnispróf

Skammstafanir: 5-FU/LV=5-flúóróúracíl/levkóvorín; CI=confidence interval (öryggismörk)

Mynd 2: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun í NAPOLI-1 rannsókninni



Hjá þeim takmarkaða fjölda sjúklinga sem hafa áður fengið írinótekan sem ekki er á lípósómformi hefur ekki verið sýnt fram á neinn ávinning af ONIVYDE pegylated liposomal.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ONIVYDE pegylated liposomal hjá öllum undirhópum barna við meðferð á krabbameini í brisi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Hjúpun írínótekans í lípósóm lengir tímann sem lyfið er í líkamanum og takmarkar dreifingu samanborið við írínótekan sem ekki er á lípósómformi.

Heildarlyfjahvörf írínótekans og SN-38 í plasma voru metin hjá krabbameinssjúklingum sem fengu ONIVYDE pegylated liposomal, annaðhvort sem stakt lyf eða í samsettri krabbameinslyfjameðferð, í skömmtum á bilinu 35 til 155 mg/m², með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 1.058 sjúklingum með krabbamein. Lyfjahvarfabreytur heildargreiniefna írínótekans og SN-38 eftir gjöf ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² eins sér eða sem hluta af samsettri krabbameinslyfjameðferð og gjöf 50 mg/m² sem hluta af NALIRIFOX meðferð (ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplátín/5-FU/LV) eru sýndar í töflu 7.

Tafla 7: Samantekt margfeldismeðaltala (margfeldisfrávikshlutfall) heildar írínótekan og heildar SN-38

Upphafs-skammtur (mg/m ²)	Lýsandi tölfræði	Heildar írínótekan			Heildar SN-38	
		C _{max} [µg/ml]	AUC _{SS} [dag·µg/ml]	t _{1/2} [dag]	C _{max} [ng/ml]	AUC _{SS} [dag·ng/ml]
50*	N	360	360	360	360	360
	Margfeldis-meðaltal	25,1	37,8	1,93	2,09	12,1
	Margfeldis-frávikshlutfall (%)	18,5	73,6	14	42,1	46,6
70**	N	116	116	116	116	116
	Margfeldis-meðaltal	29,0	46,6	1,91	2,50	14,5
	Margfeldis-frávikshlutfall (%)	17,6	60,3	8,4	57,3	45,0

AUC_{SS}: Flatarmál undir þéttiferli við jafnvægi á tveimur vikum

t_{1/2}: Endanlegur helmingunartími brotthvarfs

C_{max} = hámarksþéttni í plasma

CV = frávikshlutfall (coefficient of variation)

* ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplátín/5-FU/levkóvorín (NAPOLI-3)

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

Dreifing

Beinar mælingar á írínótekani á lípósómformi sýna að 95% af írínótekani er áfram lípósómhúðað meðan það berst um líkamann. Írínótekan sem er ekki á lípósómformi hefur stórt dreifingarrúmmál (138 l/m²). Dreifingarrúmmál ONIVYDE pegylated liposomal er 4 l (fengið með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum) sem bendir til þess að ONIVYDE pegylated liposomal sé að mestu leyti lokað inni í æðakerfinu.

Próteinbinding ONIVYDE pegylated liposomal í blóðvökva er óveruleg (< 0,44% af heildar írínótekani í ONIVYDE pegylated liposomal). Próteinbinding írínótekans sem er ekki á lípósómformi í blóðvökva er í meðallagi (30% til 68%) og próteinbinding SN-38 í blóðvökva er mikil (um það bil 95%).

Umbrot

Efnaskiptaferli írínótekans sem er losað úr lípósómhúðun eru svipuð og tilkynnt hefur verið um varðandi írínótekan sem er ekki á lípósómformi.

Umbrot írínótekans í virka umbrotsefnið SN-38 fara fram fyrir tilstilli karboxýlesterasaensíma. *In vitro* rannsóknir gefa til kynna að írínótekan, SN-38 og annað umbrotsefni þess, amínópentan karboxýlsýra (APC), hamli ekki cytókróm P-450 ísóensímum. SN-38 tengist síðan aðallega við ensímið UDP-glúkúrónýltransferasa 1A1 (UGT1A1) og myndar glúkúróníð umbrotsefni. Virkni UGT1A1 er minnkuð hjá einstaklingum með erfðafræðilega fjölbrigðni sem leiðir til minnkaðrar virkni ensíma svo sem UGT1A1*28 fjölbrigðni. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum voru engin marktæk tengsl milli fjölbrigðni í UGT1A1*28 (7/7 arfhreinir (8%) borið saman við 7/7 arfblendnir) og úthreinsunar SN-38.

Brotthvarf

Úthreinsun ONIVYDE pegylated liposomal og írínótekans sem er ekki á lípósómformi hjá mönnum hefur ekki verið fyllilega útskýrð.

Útskilnaður írínótekans sem er ekki á lípósómformi í þvagi er á bilinu 11% til 20%; SN-38 < 1% og SN-38 glúkúróníð er 3%. Uppsafnaður útskilnaður írínótekans og umbrotsefna þess (SN-38 og SN-38 glúkúróníð) í galli og þvagi hjá tveimur sjúklingum á 48 klukkustunda tímabili eftir gjöf írínótekans sem er ekki á lípósómformi var á bilinu 25% (100 mg/m²) til 50% (300 mg/m²).

Skert nýrnastarfsemi

Engar sérhæfðar rannsóknir á lyfjahvörfum hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Úthreinsun kreatíníns reyndist ekki vera marktæk skýribreyta fyrir úthreinsun SN-38. Gögn hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) voru ekki nægileg til að meta áhrif þess á lyfjahvörf (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarástarfsemi

Engar sérhæfðar rannsóknir á lyfjahvörfum hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var hækkað gildi gallrauða í blóði tengt minni úthreinsun SN-38. Gallrauðagildi sem nam 1,14 mg/dl (95. hundraðshlutamark fyrir heildarþýðið) olli 32% aukningu á AUC fyrir SN-38, borið saman við meðalgildi gallrauða sem nam 0,44 mg/dl (af þeim 1.055 sjúklingum sem lagt var mat á í líkaninu voru 54 með gildi gallrauða ≥1,14 mg/dl). Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga með gildi gallrauða >2,8 mg/dl). Aukin þéttni ALT/AST hafði ekki áhrif á heildarþéttni SN-38. Engin gögn liggja fyrir vegna sjúklinga þar sem heildargallrauði er meira en 2-föld efri viðmiðunarmörk.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldur og kyn

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum á aldrinum 20 til 87 ára, þar sem 11% sjúklinga í fyrri rannsóknum og 6,9% sjúklinga í NAPOLI-3 rannsókninni voru ≥ 75 ára, bendir til þess að aldur hafi engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu írínótekans og SN-38.

Kyn reyndist vera marktæk skýribreyta í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, þar sem AUC fyrir írínótekan jókst um 28% og AUC fyrir SN-38 jókst um 32% hjá konum, sem skipti máli klínískt, ef ekki var leiðrétt fyrir neinni annarri skýribreytu.

Kynþáttur

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að AUC fyrir írínótekan er 32% lægra hjá þátttakendum af asískum uppruna en hjá þátttakendum af öðrum uppruna, sem skiptir máli klínískt.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

NAPOLI-3 rannsóknin:

Í greiningu á tengslum útsetningar og öryggis, þar sem sjónum var beint að gögnum frá 360 þátttakendum í NAPOLI-3 rannsókninni, sem fengu meðferð með 50 mg/m² af ONIVYDE

pegylated liposomal ásamt 5-FU, LV og oxaliplatíni, virtust líkur á niðurgangi af gráðu 3 eða verri eða daufkyrningafæð af gráðu 3 eða verri aukast með vaxandi útsetningu fyrir bæði írínótekani og SN-38. Tengsl milli útsetningar og verkunar reyndust ekki vera tölfræðilega marktæk.

NAPOLI-1 rannsóknin:

Í heildargreiningu á 353 sjúklingum tengdist hærri hámarksþéttni SN-38 C_{max} í plasma auknum líkum á daufkyrningafæð og hærri hámarksheildarþéttni C_{max} írínótekans í plasma auknum líkum á niðurgangi. Í NAPOLI-1 rannsókninni tengdist hærri plasmabéttni heildar írínótekans og SN-38 hjá sjúklingum í ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV meðferðarhópnum lengri heildarlífun og lengri lífun án versnunar og einnig hærri hlutlægri svörunartíðni (ORR).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta hjá músum, rottum og hundum voru marklíffæri fyrir eiturverkanir meltingarvegur og blóðkerfi. Alvarleiki aukaverkana var skammtaháður og afturkræfur. Mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) voru 155 mg/m² í rannsóknum á rottum og hundum sem fengu inndælingu af ONIVYDE pegylated liposomal í bláæð á 90 mínútum á 3 vikna fresti í 18 vikur.

Í lyfjafræðilegum öryggisrannsóknum á hundum hafði ONIVYDE pegylated liposomal engin áhrif á hjarta- og æðakerfi, blóðaflfræði, hjartarit eða öndunarfæri í skömmtum upp að 18 mg/kg eða 360 mg/m². Í rannsóknum á rottum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sáust ekki eiturverkanir á miðtaugakerfi.

Eiturverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á eiturverkunum ONIVYDE pegylated liposomal á erfðaeefni. Í rannsóknum höfðu írínótekan sem er ekki á lípósómformi og SN-38 eiturverkanir *in vitro* á erfðaeefni í litningaafbrigðileikaprófi á eggfrumum kínaverskra hamstra (CHO) og einnig í *in vivo* smákjarnaprófum í músum. Hins vegar hafa aðrar rannsóknir með írínótekani ekki sýnt stökkbreytandi áhrif í Ames-prófi.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á krabbameinsvaldandi áhrifum ONIVYDE pegylated liposomal. Hjá rottum sem fengu írínótekan sem er ekki á lípósómformi einu sinni í viku í 13 vikur í hámarksskammtinum 150 mg/m² var ekki tilkynnt um nein meðferðartengd æxli 91 viku eftir lok meðferðar. Við þessi skilyrði var marktæk línuleg leitni við skammt hvað varðaði nýgengi blandaðra einkenna um sepa í stoðvef slímhúðar í legi og sarkmeina í slímhúð legs. Sökum verkunarháttar írínótekans er það álitð vera mögulegur krabbameinsvaldur.

Eiturhrif á æxlun

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á eiturhrifum ONIVYDE pegylated liposomal á æxlun og fósturþroska.

Írínótekan sem er ekki á lípósómformi olli vansköpun fósturs hjá rottum og kaninum í skömmtum sem voru lægri en meðferðarskammtar hjá mönnum. Þar sem ungafullar rottur höfðu verið meðhöndlaðar með lyfinu og ungar voru vanskapaðir var minni frjósemi hjá þeim ungum. Þetta sást ekki hjá ungum sem voru ekki með vansköpun. Skert þyngd fylgju kom í ljós hjá ungafullum rottum ásamt skertum lífvænleika fóstura og aukningu á atferlisfræðilegum truflunum hjá ungum.

Hjá karlkyns rottum og hundum olli írínótekan sem er ekki á lípósómformi rýrnun á æxlunarfærum eftir marga sólarhringsskammta af 20 mg/kg (rottur) og 0,4 mg/kg (hundar). Þessi einkenni gengu til baka eftir að meðferð var hætt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Lípið sem mynda lípósóm

1,2-tvístearóýl-sn-glýseró-3-fosfókólín (DSPC)

Kólesteról

N-(karbónýl-metoxýpólýetýlenglýkól-2000)-1,2-tvístearóýl-sn-glýseró-3-fosfóetanólamín (MPEG-2000-DSPE)

Önnur hjálparefni

Súkrósa oktasúlfat

2-[4- (2-Hýdroxýetýl)píperazín-1-yl] etansúlfónsýra (HEPES jafnalausn)

Natríumklóríð

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda ONIVYDE pegylated liposomal saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Óopnað hettuglas

3 ár

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisrænan stöðugleika þynntrar ördreiflu til innrennslis við 15 - 25°C í allt að 6 klst. eða í kæli (2°C - 8°C) í að hámarki 24 klst.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust, er geymslutími við notkun og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I sem lokað er með klóróbútýltappa og álinnsigli með smelluloki, inniheldur 10 ml af þykkni.

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

ONIVYDE pegylated liposomal er frumuskemmandi lyf og gæta skal varúðar við meðhöndlun þess.

Mælt er með notkun hanska, gleraugna og hlífðarfatnaðar þegar ONIVYDE pegylated liposomal er meðhöndlað eða gefið. Ef ördreifan kemst í snertingu við húð skal þvo húðina samstundis vandlega með sápu og vatni. Ef ördreifan kemst í snertingu við slímhimnur skal skola þær vel með vatni.

Þungaðir starfsmenn mega ekki meðhöndla ONIVYDE pegylated liposomal sökum frumuskemmandi eiginleika lyfsins.

Blöndun og gjöf ördreifunnar

ONIVYDE pegylated liposomal kemur sem sæfð ördreifa á lípósómformi í styrkleikanum 4,3 mg/ml og þarf að þynna lyfið fyrir gjöf og nota til þess nál sem ekki er stærri en af stærð 21 (21 gauge). Lausnina má þynna með 5% glúkósalausn til inndælingar eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) til inndælingar til þess að útbúa viðeigandi skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í ördreifunni sem hefur verið þynnt að lokarúmálinu 500 ml. Blandið þynntri ördreifunni saman með því að hvolfa henni gætilega. Eftir þynningu er ördreifan litlaus eða aðeins hvítleit eða örlítið ópallýsandi og laus við sýnilegar agnir.

Við fyrstu meðferð við kirtilfrumukrabbameini í brisi með meinvörpum hjá fullorðnum sjúklingum skal gefa ONIVYDE pegylated liposomal á undan oxaliplatíni, síðan LV og að lokum 5-FU. Við meðferð við kirtilfrumukrabbameini í brisi með meinvörpum hjá fullorðnum sjúklingum, sem hefur versnað eftir meðferð með gemcítabíni, skal gefa ONIVYDE pegylated liposomal fyrst, síðan LV og að lokum 5-FU. Ekki má gefa ONIVYDE pegylated liposomal sem stakan (bolus) stungulyfsskammt né sem óþynnta ördreifunni.

Viðhafa þarf smitgát við blöndun innrennslislausnarinnar. ONIVYDE pegylated liposomal er eingöngu einnota.

Gæta skal þess að lyfið fari ekki utan æðar og fylgjast skal með innrennslisstaðnum með tilliti til merkja um bólgu. Fari lyfið utan æðar skal skola í æðina með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til inndælingar og/eða sæfðu vatni og mælt er með því að setja ísbakstur við stungustaðinn.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1130/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. október 2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. júlí 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frakkland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml innrennslisþykkni, ördreifa írínótekan

2. VIRK(T) EFNI

Eitt 10 ml hettuglas af þykkni inniheldur 43 mg af írínótekan vatnsfríum fríum basa (sem írínótekan súkrósófatsalt á pegýleruðu lípósómformi).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
DSPC
Kólesteról
MPEG-2000-DSPE
Súkrósa oktasúlfat
HEPES jafnalausn
Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, ördreifa.
43 mg/10 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

ONIVYDE pegylated liposomal (írínótekan) er ekki jafngilt írínótekani sem ekki er á lípósómformi. Skiptið ekki öðru út fyrir hitt.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Frumuskemmandi: meðhöndlið með aðgát og fargið á sérhæfðan hátt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1130/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml innrennslisþykkni, ördreifa
írínótekan
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

43 mg/10 ml

6. ANNÆÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml innrennslispykkni, ördreifa írínótekan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um ONIVYDE pegylated liposomal og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ONIVYDE pegylated liposomal
3. Hvernig nota á ONIVYDE pegylated liposomal
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ONIVYDE pegylated liposomal
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ONIVYDE pegylated liposomal og við hverju það er notað

Upplýsingar um ONIVYDE pegylated liposomal og verkunarhátt þess

ONIVYDE pegylated liposomal er lyf við krabbameini sem inniheldur virka efnið írínótekan. Þetta virka efni er geymt í litlum lípíð (fitu) ögnum sem kallast lípósóm.

Írínótekan tilheyrir flokki krabbameinslyfja sem kallast „tópóísómerasahemlar“. Það hamlar ensími sem kallast tópóísómerasi I, sem hefur með skiptingu erfðaefnis (DNA) í frumum að gera. Þetta stöðvar fjölgun og vöxt krabbameinsfrumna og veldur loks dauða þeirra.

Lípósómin eiga að safnast upp í æxlinu og losa lyfið þar út hægt og rólega, og þannig virkar lyfið lengur.

Við hverju ONIVYDE pegylated liposomal er notað

ONIVYDE pegylated liposomal er notað til meðhöndlunar á krabbameini í brisi með meinvörpum (krabbamein í brisi sem hefur dreift sér um líkamann) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki áður fengið meðferð við krabbameininu eða hafa áður fengið meðferð með lyfi sem kallast gemcítabín.

Hjá sjúklingum sem hafa ekki áður fengið meðferð við krabbameininu er ONIVYDE pegylated liposomal notað í samhliða meðferð með öðrum krabbameinslyfjum sem kallast oxaliplátín, 5-flúóróúracíl og levkóvorín.

Hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með gemcítabíni er ONIVYDE pegylated liposomal notað í samhliða meðferð með öðrum krabbameinslyfjum sem kallast 5-flúóróúracíl og levkóvorín.

Ef þú vilt vita meira um hvernig ONIVYDE pegylated liposomal verkar eða hvers vegna þú færð þetta lyf skaltu leita til læknisins.

2. Áður en byrjað er að nota ONIVYDE pegylated liposomal

Fylgdu nákvæmlega öllum leiðbeiningunum sem lækningin gefur þér. Þær gætu að einhverju leyti verið ólíkar þeim almennu upplýsingum sem finna má í þessum fylgiseðli.

Ekki má nota ONIVYDE pegylated liposomal

- ef um er að ræða sögu um alvarlegt ofnæmi fyrir írónótekani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækningunni eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið ONIVYDE pegylated liposomal

- ef þú hefur einhvern tíma verið með vandamál tengt lifur eða gulu
- ef þú hefur einhvern tíma haft lungnasjúkdóm eða hefur áður fengið lyf (örvunarþætti fyrir frumuþyrpingar) til að fjölga blóðfrumum, eða hefur fengið geislameðferð
- ef þú tekur einhver önnur lyf (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða ONIVYDE pegylated liposomal“)
- ef þú hefur í hyggju að fá bólusetningu, þar sem ýmsar bólusetningar má ekki gefa í krabbameinslyfjameðferð
- ef þú ert á natríumskertu fæði, því lyfið inniheldur natríum.

Leitaðu strax ráða hjá lækningunni eða hjúkrunarfræðingnum meðan á meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal stendur

- ef þú finnur fyrir skyndilegri mæði, roða, höfuðverk, húðútbrotum eða ofsakláða (upphleypt rauð útbrot á húð sem birtast skyndilega og valda miklum kláða), kláða, bólgu kringum augu, þrengslum í brjósti eða hálsi meðan á innrennsli lyfsins stendur eða fljótlega eftir það
- ef þú finnur fyrir sótthita, hrolli eða öðrum merkjum um sýkingu
- ef þú færð, eftir 12 til 24 klukkustunda meðferð, óviðráðanlegan niðurgang þar sem hægðir eru tíðar og vatnskenndar (sjá neðar)
- ef þú finnur fyrir mæði eða hósta.
- ef þú finnur fyrir einkennum blóðtappa, svo sem skyndilegum verk eða þrota í fótlegg eða handlegg, skyndilegum hósta, brjóstverk eða öndunarerfiðleikum.

Viðbrögð við niðurgangi

Strax og fyrst verður vart við vökvakenndar hægðir skalt þú byrja að drekka vel af vökva til að bæta upp vökvatap (t.d. vatn, sóðavatn, gosdrykki, súpur) til að koma í veg fyrir að þú tapir of miklum vökva og söltum úr líkamanum. Hafðu strax samband við lækningu til þess að þú getir fengið viðeigandi meðferð. Til að hefja meðferð heima gefur lækningin þér ef til vill lyf sem inniheldur lóperamíð, en ekki má nota það lengur en 48 klukkustundir samfellt. Ef niðurgangur heldur áfram skaltu hafa samband við lækningu.

Blóðprufur og lækisrannsóknir

Lækningin mun taka blóðprufur (eða framkvæma aðrar lækisrannsóknir) áður en meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal hefst, til þess að ákveða réttan upphafsskammt fyrir þig.

Blóðrannsóknir (eða aðrar rannsóknir) verða gerðar meðan á meðferð stendur svo lækningin geti fylgst með blóðfrumum þínum og metið hvernig þú bregst við meðferðinni. Lækningin gæti þurft að aðlagaskammtinn eða meðferðina.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun ONIVYDE pegylated liposomal hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða ONIVYDE pegylated liposomal

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er sérstaklega mikilvægt að þú látir lækninn vita hafir þú áður fengið írinótekan á einhverju formi. Ekki má nota ONIVYDE pegylated liposomal í stað annarra lyfja sem innihalda írinótekan þar sem lyfið hegðar sér öðruvísi á lípósómformi en á öðru formi.

Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú færð þegar eða hefur nýlega fengið meðferð með krabbameinslyfjum og/eða geislameðferð eða meðferð með sveppalyfinu flúcýtósíni.

Það er sérstaklega mikilvægt að þú látir lækninn vita ef þú ert að taka eftirfarandi lyf, vegna þess að þau minnka magn írinótekans í líkamanum:

- fenýtóín, fenóbarbital eða karbamazepín (lyf sem eru notuð til að meðhöndla krampa og byltur)
- rífampicín og rífabútín (lyf notuð í meðferðum við berklum)
- Jóhannesarjurt (jurtalyf sem er notað til að meðhöndla þunglyndi og depurð)

Það er sérstaklega mikilvægt að þú látir lækninn vita ef þú ert að taka eftirfarandi lyf, vegna þess að þau auka magn írinótekans í líkamanum:

- ketókónazól, ítrakónazól eða voríkónazól (lyf til meðferðar við sveppasýkingum)
- klarítrómýsín (sýklalyf til meðferðar við bakteríusýkingum)
- indínavír, lópínavír, nelfínavír, ritónavír, sakvínavír, atasanavír (lyf til meðferðar við HIV-sýkingu)
- regorafenib (lyf til meðferðar við tilteknum tegundum krabbameins)
- telaprevír (lyf til meðferðar við lifrarsjúkdómi sem kallast lifrabólga C)
- nefazódon (lyf til meðferðar við þunglyndi og depurð)
- gemfibrózíl (lyf sem notað er til að lækka gildi fitu í blóði)

Notkun ONIVYDE pegylated liposomal með mat eða drykk

Forðist að borða greipaldin og drekka greipaldinsafa meðan á meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal stendur þar sem það getur aukið magn írinótekans í líkamanum.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Ekki má gefa þér ONIVYDE pegylated liposomal ef þú ert þunguð því það getur skaðað barnið. Láttu lækninn vita ef þú ert þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú áformar að verða þunguð. Ef þér er gefið ONIVYDE pegylated liposomal áttu ekki að hafa barn á brjósti fyrr en einum mánuði eftir síðasta skammt.

Áður en lyfið er notað þarft þú að ræða við lækninn um hugsanlega áhættu sem fylgir notkun þess og úrræði sem geta varðveitt getu þína til að eignast börn.

Meðan á meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal stendur og í sjö mánuði eftir að henni lýkur skaltu velja örugga getnaðarvörn sem hentar þér til að koma í veg fyrir þungun á þessum tímapunkti. Karlmenn eiga að nota smokk meðan á meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal stendur og í 4 mánuði eftir það.

Láttu lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti. Ekki má gefa þér ONIVYDE pegylated liposomal ef þú ert með barn á brjósti því það getur skaðað barnið.

Akstur og notkun véla

ONIVYDE pegylated liposomal getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla (vegna þess að þú getur fundið fyrir syfju, svima og örmögnun meðan á meðferð með ONIVYDE pegylated liposomal stendur). Þú skalt forðast að keyra, nota vélar eða sinna öðrum verkum sem krefjast fullrar athygli þinnar ef þú finnur fyrir syfju, svima eða örmögnun.

ONIVYDE pegylated liposomal inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 33,1 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 1,65% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á ONIVYDE pegylated liposomal

Eingöngu heilbrigðisstarfsmenn með þjálfun í að gefa krabbameinslyf mega gefa ONIVYDE pegylated liposomal.

Fylgdu nákvæmlega öllum leiðbeiningunum sem lækinnirinn eða hjúkrunarfræðingurinn gefa þér.

Lækinnirinn mun ákveða skammtastærð.

ONIVYDE pegylated liposomal er gefið sem dreypi (innrennsli) í bláæð, lyfjagjöfin á að taka að minnsta kosti 90 mínútur og lyfið á að gefast í einum skammti.

Ef þú hefur ekki áður fengið meðferð við krabbameininu munt þú fá þrjú önnur lyf, oxaliplatín, levkóvorín og 5-flúórouracíl, eftir að þú hefur fengið ONIVYDE pegylated liposomal.

Ef þú hefur áður fengið meðferð við krabbameininu með lyfi sem nefnist gemcitabín munt þú fá tvö önnur lyf, levkóvorín og 5-flúórouracíl, eftir að þú hefur fengið ONIVYDE pegylated liposomal. Meðferðin verður endurtekin á tveggja vikna fresti.

Í ákveðnum tilfellum gæti þurft að gefa minni skammta eða gera lengra hlé á milli skammta.

Ef til vill færðu lyfjaforgjöf til að fyrirbyggja ógleði og uppköst. Ef þú hefur upplifað svitamyndun, krampa í kviðarholi og aukið munnvatnrennsli ásamt snemmkomnum, tíðum, vatnskenndum niðurgangi í fyrri meðferðum með ONIVYDE pegylated liposomal getur verið að þú fáið viðbótarlyf á undan ONIVYDE pegylated liposomal í næstu meðferðarlotum til að koma í veg fyrir þessi einkenni eða draga úr þeim.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Það er mikilvægt að þú gerir þér grein fyrir þessum aukaverkunum.

Lækinnirinn gæti ávísað öðrum lyfjum til að meðhöndla aukaverkanirnar.

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef vart verður einhverra eftirtalinna, alvarlegra aukaverkana:

- ef þú finnur fyrir þrota undir húð (ofnæmisbjúgur) og/eða einkennum hugsanlegra bráðaofnæmis-/óþolsviðbragða, svo sem skyndilegri mæði, roða, ógleði, höfuðverk, húðútbrotum eða ofsakláða (upphleypt rauð útbrot á húð sem birtast skyndilega og valda miklum kláða), kláða, bólgu kringum augu, þrengslum í brjósti eða hálsi meðan á innrennsli lyfsins stendur eða fljótlega eftir það. Alvarleg ofnæmisviðbrögð geta verið lífshættuleg. Nauðsynlegt gæti verið að stöðva innrennslið eða fylgjast með og meðhöndla aukaverkanirnar
- ef þú færð sóthita, hroll og merki um sýkingu (því slíkt gæti þarfnast tafarlausrar meðferðar)
- ef þú ert með alvarlegan þrálátan niðurgang (þunnar og tíðar hægðir), sjá kafla 2

Eftirfarandi aðrar aukaverkanir kunna að koma fram:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Breytingar á rannsóknaniðurstöðum

- Lág gildi hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð og hvítfrumnafæð), lág gildi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- Lág gildi blóðflagna (blóðflagnafæð)
- Lækkun á söltum í líkamanum (t.d. kalíum, magnesíum)

Magi og þarmar

- Niðurgangur (lausar eða vatnsþunnar og tíðar hægðir)
- Ógleði og uppköst
- Verkur í maga eða á þarmasvæði
- Særindi í munni
- Eymsli og bólga í slímhúð meltingarvegna (slímhúðarbólga)

Almennar aukaverkanir

- Þyngdartap
- Lystarleysi
- Vökvatap (vessaþurrð)
- Þreyta og almennur slappleiki
- Óeðlileg vökvassöfnun í líkamanum sem veldur bólgu í viðkomandi vefjum (bjúgur)
- Hiti

Húð

- Óvenjulegt hárlós

Taugakerfi

- Sundl
- Taugaskemmdir í handleggjum og fótleggjum sem valda verk eða dofa, sviða og stingjum (útlægur taugakvilli)
- Náladofi, dofa- og stingjatilfinning
- Vont bragð í munni

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Breytingar á rannsóknaniðurstöðum

- Lág gildi hvítra blóðkorna sem kallast eítílfrumur og hafa mikilvægu hlutverki að gegna í ónæmiskerfinu (eítílfrumnafæð)
- Lágur blóðsykur (blóðsykursfall)
- Óeðlilega lág albúmingildi í blóði (mikilvægt prótein í líkamanum)
- Hækkun á lifrarentímum (alanínámínótransferasa, aspartatamínótransferasa eða gammaglutamýltransferasa) samkvæmt blóðrannsóknunum
- Há gildi alkalískra fosfata í blóði, próteins sem hvatar tiltekin efnaferli í líkamanum og er að finna í mörgum hlutum líkamans. Há gildi alkalískra fosfata í blóði geta verið til marks um kvilla í lifur eða beinum
- Hækkun á gallrauða (appelsínugult litarefni, úrgangsefni eðlilegs niðurbrots rauðra blóðkorna) samkvæmt mælingum á lifrarstarfsemi
- Hækkun á öðrum rannsóknarsvörum (hækkun á international normalised ratio (INR)) sem tengjast virkni blóðstorkunarkerfisins
- Hækkað gildi kreatíníns í blóði, efnis sem sýnir að starfsemi nýrna sé ábótavant

Magi og þarmar

- Bólga í maga og þörmum (maga- og garnabólga)
- Bólga í þörmum (ristilbólga), bólga í þörmum sem veldur niðurgangi (garna- og ristilbólga), vindgangur, þaninn kviður
- Meltingartruflanir
- Hægðatregða
- Kvilli þar sem magasýra berst upp í vélinda (vélindabakflæði)
- Kyngingarerfiðleikar
- Gyllinæð
- Munnþurrkur

Almennar aukaverkanir

- Kuldahrollur
- Svefnleysi
- Óeðlileg viðbrögð við innrennslinu sem valda einkennum á borð við mæði, roða, höfuðverk, þrengslum í brjósti eða hálsi
- Hraður hjartsláttur
- Þokusjón
- Höfuðverkur

Húð

- Kláði
- Húðþurrkur
- Útbrot á húð
- Handa-fóta heilkenni - roði, þroti og/eða verkur í lófum og/eða iljum
- Dökkun húðsvæða (oflitun)

Taugakerfi

- Heilkenni sem kallast kólinheilkenni með svitamyndun, auknu munnvatnsrennsli og krömpum í kviðarholi
- Eituráhrif sem valda kvillum í taugakerfi
- Óþægileg og óeðlileg tilfinning við snertingu
- Skjálfti

Sýkingar

- Sýkingar, til dæmis sveppasýkingar í munni (þruskusýking í munni), sótthiti með lágum gildum hvíttra blóðkorna (daufkyrningafæð með sótthita), sýkingar sem tengjast lyfjagjöf í bláæð
- Hugsanlega lífshættulegur fylgikvilli viðbragða líkamans við sýkingu (sýklasóttarlost)
- Sýking í lungum (lungnabólga)
- Sýking í þvaggfærum

Æðar

- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- Segarek, myndun blóðtappa í æð (bláæð eða slagæð) eða stífla í aðalslagæð lungna eða einni af greinum hennar (lungnasegarek), eða stífla annars staðar í æðakerfinu vegna blóðtappa (segarek)

Lungu og öndunarvegur

- Raddtruflun, hás eða loftkennd rödd
- Mæði
- Bólga í nefi eða koki
- Hiksti
- Blóðnasir

Nýru

- Skyndileg vandamál varðandi nýrnastarfsemi sem geta leitt til versunar eða skerðingar á nýrnastarfsemi

Vöðvar

- Máttleysi í vöðvum, vöðvaverkir, óeðlilegur samdráttur vöðva

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Breytingar á rannsóknaniðurstöðum

- Lítil fjöldi allra tegunda blóðfrumna (blóðfrumnafæð)
- Blóðlýsublóðleysi, mikið niðurbrot rauðra blóðkorna
- Aukinn fjöldi einkyrninga í blóði (undirtegund hvíttra blóðfrumna)
- Hækkað gildi trópóníns I í blóði, próteins sem segir til um hvort skemmdir hafi orðið á hjartanu
- Minnkað heildarmagn próteins í blóði í tengslum við starfsemi nýrna eða lifrar eða vanfrásog
- Minnkuð úthreinsun kreatíníns um nýru, sem sýnir að nýrun starfa ekki eðlilega
- Of mikið prótein í þvagi
- Óeðlilegt magn salta í blóðinu
- Lítið magn af klór í blóðinu (blóðklórlækkun)
- Mikið magn þvagsýru í blóðinu, sem veldur einkennum, einkum sársaukafullri bólgu í liðum (þvagsýrugigt)
- Há blóðsykurgildi (blóðsykurhækkun)

- Skortur á járn í blóðinu
- Magi og þarmar
- Bólga í vélinda
- Bólga í slímhúð endaparms (neðsti hluti ristilsins)
- Teppa í þeim hluta þarmanna sem liggur frá maganum (skeifugarnarteppa)
- Óeðlilegir vöðvasamdrættir í vélinda (frá munni niður í maga)
- Tap á hreyfigetu þarmavöðva (garnalömun)
- Skortur á stjórn á hægðalosun (hægðaleki), sprungur í endaparmi, erfiðleikar við hægðalosun (verkur, áreynsla og hindrun á hægðalosun)
- Blæðing gegnum endaparm (blóðhægðir)
- Blæðing frá endaparmi
- Sársaukafull sár í munni (munnangur), óeðlileg og óþægileg tilfinning í munni, dofa-, stingja- og náladofatilfinning í munni, bólga í munnvikum, tap eða rýrnun á vef í munni (sár í munni)
- Tungukvilli
- Tannáta, tannholdskvilli, tannholdssjúkdómur, aukið næmi tanna, alvarleg bólga í tannholdi
- Magakvilli, bólga í slímhúð í maga (magabólga)
- Ropi
- Sarpbólga (sjúkdómur í meltingarvegi)

Almennar aukaverkanir

- Ofnæmisviðbrögð við virka efninu eða einhverju hjálparefnanna
- Erting í auga, minnkuð sjónskerpa, tárubólga, roði og óþægindi í auga
- Svimi
- Almenn vanlíðan (lasleiki)
- Almenn versnun heilsufars
- Rauðir, aumir og oft þrútnir líkamshlutar (bólga)
- Bilun í einu eða fleiri líffærum samtímis
- Óeðlileg skynjun hita, líkamshiti undir 35°C (ofkæling)
- Þroti í andliti og vörum
- Inflúensulík einkenni, svo sem hár hiti, hálsbólga, nefrennsli, hósti og kuldahrollur
- Skortur á viðunandi næringu
- Vökvasöfnun kringum æxli
- Ofsvitnun
- Útlímakuldi

Húð

- Ofsakláði (upphleyptir rauðir hnútar)
- Eituráhrif sem valda naglakvilla, breytingar á lit nagla
- Húðskemmdir, húðroði, húðþurrkur, viðkvæm húð
- Útbrot með graftarfylltum blöðrum (graftarútbrot)
- Bólga í húð með blöðrum (blöðruhúðbólga)
- Útbreidd flögnunarhúðbólga, flögnun húðar
- Punktblæðingar, litlir blóðblettir undir húð, og háræðavíkkun, sýnilegar litlar rauðar æðar
- Bólgujúkdómur sem veldur rauðum flagnandi skellum á húð (sóri)
- Þurrkur í sköpum og leggöngum

Taugakerfi

- Flog
- Blæðing innan heilans (heilablæðing), skyndilegt rof á blóðflæði til heilans vegna stíflu í æð (blóðþurrðarslag), tímabundið rof á blóðflæði til heilans (tímabundið blóðþurrðarkast)
- Tap á lyktarskyni, tap á bragðskyni
- Óstöðugleika- eða sundltilfinning (jafnvægisröskun)
- Ofsyfja
- Skert næmi fyrir snertingu, verk og hita
- Takmörkun vitsmunalegrar starfsemi og getu (vitsmunaskerðing) og óvenjulegur skortur á orku og árvekni (svefnhöfgi)
- Skert minnisgerta
- Yfirvoðandi tímabundin tilfinning um meðvitundarleysi (yfirlíðstilfinning) og yfirlíð
- Rugltilfinning
- Taugaveiklun (geðrænn kvilli með miklum kvíða) og þunglyndi

Sýkingar

- Almenn bólga í líkamanum af völdum sýkingar í gallblöðru og gallgöngum (blóðsýking út frá gallvegum)
- Hiti af völdum sýkingar
- Sýking af völdum bakteríu sem nefnist *Clostridium difficile*
- Sýking í slímhúð (sem þekur líkamshol að innan)
- Graftarnabbar, bakteríusýking í háarsekkjum
- Sýking í barkakýli (barkakýlisbólga)
- Skútabólga, bólga í kinnholum
- Tannsyking
- Sveppasýking í munni
- Herpes simplex sýking, veirusýking í munni (svo sem frunsur) eða á kynfærum
- Sveppasýking í sköpum og leggöngum
- Ígerð við endaparm, þrútið svæði með greftri við endaparminn

Lungu og öndunarvegur

- Minnkað framboð súrefnis til vefja líkamans eða aukið framboð súrefnis til vefja og líffæra
- Hósti
- Bólga í nefi
- Samfallið lunga (að hluta til eða öllu leyti)
- Bólga í lunga (lungnabólga, millivefslungnasjúkdómur)

Verkur

- Verkur, brjóstverkur sem ekki stafar frá hjarta, verkur í handarkrika, liðverkur, bakverkur, beinverkur, verkur í útlimum, verkur og bólga í fleiri liðum (fjölliðabólga), verkur í munni og koki
- Brjóstverkur
- Verkur í munni
- Verkur í tannholdi
- Verkur við þvaglát

Hjarta og æðar

- Hjartaöng - verkur í brjósti, kjálka og baki, sem hefst við líkamlega áreynslu og stafar af vandamálum við blóðflæði til hjartans
- Hjartaáfall
- Kraftmikill hjartsláttur, sem getur verið hraður eða óreglulegur
- Óeðlileg rafvirkni í hjartanu, sem hefur áhrif á hjartslátt (lenging QT-bils á hjartarafriti)
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Bólga í bláæð (bláæðabólga)
- Blóðsöfnun undir húð (margúll)

Lifur

- Bólga í gallrás, yfirleitt af völdum baktería (gallrásarbólga)
- Bólga í lifur af völdum tiltekinna efna
- Skert flæði galls frá lifrinni vegna stíflu (gallteppa)
- Frumurof í lifur, bólga í lifur með hækkuðum gildum transamínasa í blóði, efna í blóðinu sem segja til um hvernig lifrarstarfsemi er háttað

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ONIVYDE pegylated liposomal

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þegar búið er að þynna þykknið með 5% glúkósalausn til inndælingar eða natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til inndælingar og þar með útbúa ördreifingu sem er tilbúin til innrennslis þarf að nota ördreifuna eins fljótt og hægt er, en hana má geyma við umhverfishita (15°C til 25°C) í að hámarki 6 klukkustundir. Þynntu ördreifuna til innrennslis má geyma í kæli (við 2°C - 8°C) í að hámarki 24 klukkustundir fyrir notkun. Verja þarf lausnina gegn ljósi og hún má ekki frjósa.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ONIVYDE pegylated liposomal inniheldur

- Virka innihaldsefnið er írínótekan. Eitt 10 ml hettuglas af þykkni inniheldur 43 mg af írínótekan vatnsfríum fríum basa (sem súkrósófatsalt á pegýleruðu lípósómformi).
- Önnur innihaldsefni eru: 1,2-tvistearóýl-sn-glýceró-3-fosfókólín (DSPC); kólesteról, N-(karbónýl-metoxýpólýetýlenglýkól-2000)-1,2-tvistearóýl-sn-glýseró-3-fosfóetanólamín (MPEG-2000-DSPE); súkrósa oktasúlfat; 2- [4- (2-Hydroxýetýl)píperazín-1-ýl]etanesúlfóníksýra (HEPES jafnalausn); natríumklóríð og vatn til inndælingar. ONIVYDE pegylated liposomal inniheldur natríum, sjá kafla 2 ef þú ert á natríumskertu fæði.

Lýsing á útliti ONIVYDE pegylated liposomal og pakkningastærðir

ONIVYDE pegylated liposomal kemur sem hvít eða gulleit ópallýsandi jafnþrýstin lípósóm ördreifa í hettuglasi úr gleri.

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas með 10 ml af þykkni.

Markaðsleyfishafi

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland

Framleiðandi

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

Les Laboratoires Servier Industrie

905 Route de Saran
45520 Gidy
Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Italia

Servier Italia S.p.A.

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

Suomi/Finland

Servier Finland Oy

Tel: + 39 (06) 669081

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Hvernig á að undirbúa og gefa ONIVYDE pegylated liposomal

- ONIVYDE pegylated liposomal kemur sem sæfð ördreifa á lípósómformi í styrkleikanum 4,3 mg/ml og þarf að þynna lyfið fyrir gjöf og nota til þess nál sem ekki er stærri en af stærð 21 (21 gauge). Lausnina má þynna með 5% glúkósalausn til inndælingar eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) til inndælingar til þess að útbúa viðeigandi skammt af ONIVYDE pegylated liposomal í lausn sem hefur verið þynnt að lokarúmmálinu 500 ml. Blandið þynntri ördreifunni saman með því að hvolfa henni gætilega.
- Við fyrstu meðferð við kirtilfrumukrabbameini í brisi með meinvörpum skal gefa ONIVYDE pegylated liposomal á undan oxaliplatíni, síðan levkóvorín og að lokum 5-flúórouracíl.
- Við meðferð við kirtilfrumukrabbameini í brisi með meinvörpum hjá sjúklingum, sem hefur versnað eftir meðferð með gemcítabíni, skal gefa ONIVYDE pegylated liposomal fyrst, síðan levkóvorín og að lokum 5-flúórouracíl.
- Ekki má gefa ONIVYDE pegylated liposomal sem stakan (bolus) stungulyfsskammt né sem óþynnta ördreifufu.
- Viðhafa þarf smitgát við blöndun innrennslislausnarinnar. ONIVYDE pegylated liposomal er eingöngu einnota.
- Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax eftir þynningu. Þynnta ördreifufu til innrennslis má geyma við herbergishita (15°C til 25°C) í allt að 6 klukkustundir eða í kæli (2°C - 8°C) í að hámarki 24 klukkustundir fyrir notkun. Verja þarf ördreifuna gegn ljósi og hún má ekki frjósa.
- Gæta skal þess að lyfið fari ekki utan æðar og fylgjast skal með innrennslisstaðnum með tilliti til merkja um bólgu. Fari lyfið utan æðar skal skola í æðina með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til inndælingar og/eða sæfðu vatni, og mælt er með því að setja ísbakstur við stungustaðinn.

Hvernig á að meðhöndla og farga ONIVYDE pegylated liposomal

- ONIVYDE pegylated liposomal er frumuskemmandi lyf og gæta skal varúðar við meðhöndlun þess. Mælt er með notkun hanska, glæraugna og hlífðarfatnaðar þegar ONIVYDE pegylated liposomal er meðhöndlað eða gefið. Ef ördreifan kemst í snertingu við húð skal þvo húðina samstundis vandlega með sápu og vatni. Ef ördreifan kemst í snertingu við slímhimnur skal skola þær vel með vatni. Þungaðir starfsmenn mega ekki meðhöndla ONIVYDE pegylated liposomal sökum frumuskemmandi eiginleika lyfsins.
- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.