

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrāts dispersijas infūziju pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar 10 ml koncentrāta satur 43 mg bezūdens irinotekāna brīvās bāzes (irinotekāna saharozes oktasulfāta sāls veidā pegilētu liposomu preparātā).

Viens ml koncentrāta satur 4,3 mg bezūdens irinotekāna brīvās bāzes (irinotekāna saharozes oktasulfāta sāls veidā pegilētu liposomu preparātā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viens ml koncentrāta satur 0,144 mmol (3,31 mg) nātrija.
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts dispersijas infūziju pagatavošanai.
Balta vai viegli dzeltena, necaurspīdīga izotoniska liposomu dispersija.
Koncentrāta pH līmenis ir 7,2, bet osmolalitāte — 295 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ONIVYDE pegylated liposomal ir indicēts:

- kombinācijā ar oksaliplatīnu, 5-fluoruracilu (5-FU) un leikovorīnu (LV) metastātiskas aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas pirmās līnijas terapijai pieaugušiem pacientiem,
- kombinācijā ar 5-FU un LV metastātiskās aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem slimība ir atkārtusies pēc terapijas ar gemcitabīnu.

4.2. Devas un lietošanas veids

ONIVYDE pegylated liposomal pacientiem drīkst ordinēt un ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

ONIVYDE pegylated liposomal nav līdzvērtīgs bezliposomu irinotekāna preparātam, un to nedrīkst aizstāt.

Devas

ONIVYDE pegylated liposomal nedrīkst lietot monoterapijā, un tā lietošana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai tik ilgi, līdz pacients to vairs nepanes.

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar oksaliplatīnu, 5-fluoruracilu un leikovorīnu:

ONIVYDE pegylated liposomal, oksaliplatīns, LV un 5-FU jāievada secīgi. ONIVYDE pegylated liposomal ieteicamā deva ir 50 mg/m² intravenozi 90 minūšu laikā. Pēc tam intravenozi jāievada 60 mg/m² oksaliplatīna 120 minūšu laikā, vēl pēc tam intravenozi jāievada 400 mg/m² LV 30 minūšu laikā, un vēl pēc tam intravenozi jāievada 2400 mg/m² 5-FU 46 stundu laikā. Zāles pēc šīs shēmas jāievada ik pēc divām nedēļām.

Ja oksaliplatīns nav labi panesams, tā lietošanu drīkst pārtraukt, un ārstēšanu ar ONIVYDE pegylated liposomal un 5-FU/LV kombināciju var turpināt.

Pacientiem, par kuriem zināms, ka viņi ir homozigoti attiecībā uz UGT1A1*28 alēli, ONIVYDE pegylated liposomal ieteicamā sākumdeva paliek nemainīga – 50 mg/m² intravenozi 90 minūšu laikā (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar 5-fluoruracilu un leukovorīnu:

ONIVYDE pegylated liposomal, leukovorīns un 5-fluoruracils jāievada secīgi. ONIVYDE pegylated liposomal ieteicamā deva un lietošanas shēma ir 70 mg/m² intravenozi 90 minūšu laikā, pēc tam LV 400 mg/m² intravenozi 30 minūšu laikā, visbeidzot — 5-FU 2400 mg/m² intravenozi 46 stundu laikā, kas jāievada ik pēc 2 nedēļām.

Pacientiem, par kuriem ir zināms, ka viņi ir homozigoti attiecībā uz UGT1A1*28 alēli, jāapsver ONIVYDE pegylated liposomal sākumdevas samazināšana uz 50 mg/m² (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). ONIVYDE pegylated liposomal devas palielināšana uz 70 mg/m² jāapsver, ja zāles tiek labi panestas nākamajos ciklos.

Premedikācija

Ieteicams pacientiem izsniegt premedikāciju ar deksametazonu (vai līdzvērtīga kortikosteroīda) standarta devām kopā ar 5-HT₃ antagonistu (vai citu pretvemšanas līdzekli) vismaz 30 minūtes pirms ONIVYDE pegylated liposomal infūzijas.

Devas pielāgošana

Visas devas izmaiņas jāveic, ņemot vērā smagāko iepriekšējo toksicitāti. LV deva nav jāpielāgo.

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar oksaliplatīnu, 5-fluoruracilu un leukovorīnu

1. tabula. ONIVYDE pegylated liposomal un oksaliplatīna/5-FU/LV kombinācijas devas ieteicamās izmaiņas

<i>Toksicitātes pakāpe (vērtība) pēc NCI CTCAE[†]</i>	<i>ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatīna/5-FU devas pielāgošana</i>	
Hematoloģiskā toksicitāte		
<u>Neitropēnija</u>	Nesākt jaunu terapijas ciklu, kamēr absolūtais neitrofilo leukocītu skaits nav ≥ 2000 šūnu/mm ³ (2 x 10 ⁹ /l)	
3. vai 4. pakāpe (< 1000 šūnu/mm ³) vai neitropēnisks drudzis	<i>Konstatējot pirmoreiz</i>	Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 80 % no sākumdevas Samazināt oksaliplatīna un 5-FU devu par 20 %
	<i>Konstatējot otrreiz</i>	Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 65 % no sākumdevas Samazināt oksaliplatīna un 5-FU devu vēl par 15 %
	<i>Konstatējot trešoreiz</i>	Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 50 % no sākumdevas Samazināt oksaliplatīna un 5-FU devu vēl par 15 %
	<i>Konstatējot ceturto reizi</i>	Pārtraukt ārstēšanu
<u>Trombocitopēnija</u> <u>Leikopēnija</u>	Nesākt jaunu terapijas ciklu, kamēr trombocītu skaits nav $\geq 100\ 000$ /mm ³ (100 x 10 ⁹ /l)	

Toksicitātes pakāpe (vērtība) pēc NCI CTCAE[†]	ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatīna/5-FU devas pielāgošana	
	Devas izmaiņas leukopēnijas un trombocitopēnijas gadījumā ir balstītas uz NCI CTCAE toksicitātes novērtēšanu un ir vienādas ar iepriekš ieteiktajām izmaiņām neitropēnijas gadījumā.	
Nehematoloģiskā toksicitāte*		
<u>Caureja</u>	Nesākt jaunu terapijas ciklu, kamēr caurejas smaguma pakāpe nav ≤ 1. pakāpi (par 2–3 vēdera izejām dienā vairāk nekā pirms terapijas).	
<i>2. pakāpe</i>	Nesākt jaunu terapijas ciklu, kamēr caurejas smaguma pakāpe nav ≤ 1. pakāpi (par 2–3 vēdera izejām dienā vairāk nekā pirms terapijas).	
<i>3. vai 4. pakāpe</i>	Konstatējot pirmoreiz	Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 80 % no sākumdevas Samazināt oksaliplatīna un 5-FU devu par 20 %
	Konstatējot otrreiz	Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 65 % no sākumdevas Samazināt oksaliplatīna un 5-FU devu vēl par 15 %
	Konstatējot trešoreiz	Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 50 % no sākumdevas Samazināt oksaliplatīna un 5-FU devu vēl par 15 %
	Konstatējot ceturto reizi	Pārtraukt ārstēšanu
<u>Visas pārējās toksicitātes izpausmes*</u> <i>3. vai 4. pakāpe</i>	Konstatējot pirmoreiz	Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 80 % no sākumdevas Samazināt oksaliplatīna un 5-FU devu par 20 %
	Konstatējot otrreiz	Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 65 % no sākumdevas Samazināt oksaliplatīna un 5-FU devu vēl par 15 %
	Konstatējot trešoreiz	Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 50 % no sākumdevas Samazināt oksaliplatīna un 5-FU devu vēl par 15 %
	Konstatējot ceturto reizi	Pārtraukt ārstēšanu
<i>≥ 3. pakāpes slikta dūša un vemšana</i>	Samazināt devu tikai tad, ja tā rodas arī tad, kad tiek īstenota optimāla terapija ar pretvemšanas līdzekļiem	
<u>Plaukstu-pēdu sindroms 3. vai 4. pakāpe</u>	Konstatējot pirmoreiz	Pārtraukt ārstēšanu
<u>Jebkuras pakāpes neurocerebellāra vai ≥ 2. pakāpes kardiotoksicitāte</u>	Konstatējot pirmoreiz	Pārtraukt ārstēšanu
<u>Anafilaktiska reakcija</u>	Konstatējot pirmoreiz	Pārtraukt ārstēšanu
<u>Intersticiāla plaušu slimība</u>	Konstatējot pirmoreiz	Pārtraukt ārstēšanu

* Izņemot astēniju un anoreksiju.

[†] NCI CTCAE = Nacionālā Vēža institūta vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji, jaunākā versija

Attiecībā uz UGT1A1*28 alēli homozigotiem pacientiem ONIVYDE pegylated liposomal lietošana jāuzsāk, lietojot tādu pašu devu, un saistībā ar devas samazināšanu uz šādiem pacientiem ir attiecināmas tādas pašas prasības.

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar 5-fluoruracilu un leukovorīnu

Pacientiem, kuru ārstēšana tiek uzsākta ar 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal un kuriem deva netiek palielināta līdz 70 mg/m², ieteicams devu pirmajā reizē samazināt līdz 43 mg/m², un otrajā reizē – līdz 35 mg/m². Pacientiem, kuriem deva jāsamazina vēl vairāk, ārstēšana jāpārtrauc.

Pacientiem, par kuriem zināms, ka viņi ir homozigoti attiecībā uz UGT1A1*28 alēli un kuriem terapijas pirmajā ciklā nav novērota zāļu toksicitāte (lieto samazināto devu 50 mg/m²), nākamajos ciklos, ņemot vērā pacienta individuālo panesību, ONIVYDE pegylated liposomal devu var palielināt līdz 70 mg/m².

2. tabula. ONIVYDE pegylated liposomal, +5-FU/LV 3.–4. pakāpes toksicitātei pacientiem, kuri nav homozigoti attiecībā uz UGT1A1*28, ieteicamās devas izmaiņas

<i>Toksicitātes pakāpe (vērtība) pēc NCI CTCAE¹</i>	ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU pielāgošana (pacientiem, kuri nav homozigoti attiecībā uz UGT1A1*28)	
Hematoloģiskā toksicitāte		
<u>Neitropēnija</u>	Nesākt jaunu terapijas ciklu, ja absolūtais neitrofilu skaits nav ≥ 1500 šūnas/mm ³	
<i>3. pakāpe vai 4. pakāpe (< 1000 šūnas/mm³) vai neitropēniskais drudzis</i>	<i>Konstatējot pirmoreiz</i>	Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 50 mg/m ² Samazināt 5-FU devu par 25 % (1800 mg/m ²)
	<i>Konstatējot otrreiz</i>	Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 43 mg/m ² Samazināt 5-FU devu par papildu 25 % (1350 mg/m ²)
	<i>Konstatējot trešoreiz</i>	Pārtraukt ārstēšanu
<u>Trombocitopēnija</u> <u>Leikopēnija</u>	Nesākt jaunu terapijas ciklu, ja trombocītu skaits nav $\geq 100\ 000$ trombocīti/mm ³ Devas izmaiņas leikopēnijas un trombocitopēnijas gadījumā ir balstītas uz NCI CTCAE toksicitātes novērtēšanu un ir vienādas ar iepriekš ieteiktajām izmaiņām neitropēnijas gadījumā.	
Nehematoloģiskā toksicitāte²		
<u>Caureja</u>	Nesākt jaunu terapijas ciklu, ja caurejas smaguma pakāpe nav ≤ 1 . pakāpi (par 2–3 vēdera izejām dienā vairāk nekā pirms terapijas).	
<i>2. pakāpe</i>	Nesākt jaunu terapijas ciklu, ja caurejas smaguma pakāpe nav ≤ 1 . pakāpi (par 2–3 vēdera izejām dienā vairāk nekā pirms terapijas).	

Toksicitātes pakāpe (vērtība) pēc NCI CTCAE¹	ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU pielāgošana (pacientiem, kuri nav homozigoti attiecībā uz UGT1A1*28)	
3. vai 4. pakāpe	Konstatējot pirmoreiz	Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 50 mg/m ² Samazināt 5-FU devu par 25 % (1800 mg/m ²)
	Konstatējot otrreiz	Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 43 mg/m ² Samazināt 5-FU devu par papildu 25 % (1350 mg/m ²)
	Konstatējot trešoreiz	Pārtraukt ārstēšanu
<u>Slikta dūša/vemšana</u>	Nesākt jaunu terapijas ciklu, ja slikta dūša/vemšanas smaguma pakāpe nav ≤1. pakāpi vai sākotnējo pakāpi.	
3. vai 4. pakāpe (neatkarīgi no pretvemšanas līdzekļu lietošanas)	Konstatējot pirmoreiz	Optimizēt ārstēšanu ar pretvemšanas līdzekļiem Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 50 mg/m ²
	Konstatējot otrreiz	Optimizēt ārstēšanu ar pretvemšanas līdzekļiem Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 43 mg/m ²
	Konstatējot trešoreiz	Pārtraukt ārstēšanu
<u>Aknu, nieru, elpceļu vai cita² toksicitāte</u> 3. vai 4. pakāpe	Nesākt jaunu terapijas ciklu, ja blakusparādību smaguma pakāpe nav ≤1. pakāpi	
	Konstatējot pirmoreiz	Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 50 mg/m ² Samazināt 5-FU devu par 25 % (1800 mg/m ²)
	Konstatējot otrreiz	Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 43 mg/m ² Samazināt 5-FU devu par papildu 25 % (1350 mg/m ²)
	Konstatējot trešoreiz	Pārtraukt ārstēšanu
Anafilaktiska reakcija	Konstatējot pirmoreiz	Pārtraukt ārstēšanu
Intersticiāla plaušu slimība	Konstatējot pirmoreiz	Pārtraukt ārstēšanu

¹ NCI CTCAE = Nacionālā Vēža institūta vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji, jaunākā versija

² Neietver astēniju un anoreksiju; astēnijas un 3. pakāpes anoreksijas gadījumā deva nav jāpielāgo.

3. tabula. ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV 3.–4. pakāpes toksicitātei pacientiem, kuri ir homozigoti attiecībā uz UGT1A1*28, ieteicamās devas izmaiņas

<i>Toksicitātes pakāpe (vērtība) pēc NCI CTCAE¹</i>	ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU pielāgošana (pacientiem, kuri ir homozigoti attiecībā uz UGT1A1*28, bez iepriekšējas palielināšanas³ uz 70 mg/m²)	
Nevēlamās blakusparādības² 3. vai 4. pakāpe	Nesākt jaunu terapijas ciklu, ja nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe nav ≤1. pakāpi	
	<i>Konstatējot pirmoreiz</i>	Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 43 mg/m ² 5-FU devas izmaiņas, kā norādīts 2. tabulā
	<i>Konstatējot otrreiz</i>	Samazināt ONIVYDE pegylated liposomal devu līdz 35 mg/m ² 5-FU devas izmaiņas, kā norādīts 2. tabulā
	<i>Konstatējot trešoreiz</i>	Pārtraukt ārstēšanu
Anafilaktiska reakcija	<i>Konstatējot pirmoreiz</i>	Pārtraukt ārstēšanu
Intersticiāla plaušu slimība	<i>Konstatējot pirmoreiz</i>	Pārtraukt ārstēšanu

¹ NCI CTCAE = Nacionālā Vēža institūta vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji, jaunākā versija

² Neietver astēniju un anoreksiju; astēnijas un 3. pakāpes anoreksijas gadījumā deva nav jāpielāgo.

³ Gadījumā, ja ONIVYDE pegylated liposomal devu palielina līdz 70 mg/m², ja tas ir panesams secīgos ciklos, ieteicamām devas modifikācijām ir jābūt saskaņā ar 2. tabulu.

Īpašas populācijas

Aknu darbības traucējumi

Ar ONIVYDE pegylated liposomal nav veikti speciāli pētījumi par aknu darbības traucējumiem. ONIVYDE pegylated liposomal nedrīkst lietot pacientiem, kam bilirubīna koncentrācija ir lielāka par 2,0 mg/dl vai aspartātaaminotransferāze (ASAT) un alanīnaaminotransferāze (ALAT) 2,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) vai 5 reizes pārsniedz NAR, ja ir novērotas metastāzes aknās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Ar ONIVYDE pegylated liposomal nav veikti speciāli pētījumi par nieru darbības traucējumiem. Devas pielāgošana nav ieteicama pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). ONIVYDE pegylated liposomal nav ieteicams pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr <30 ml/min).

Gados vecāki pacienti

Četrdesmit deviņi procenti (49,6 %) pacientu pētījumā NAPOLI-3 un četrdesmit viens procents (41%) pacientu pētījumā NAPOLI-1, kuri tika ārstēti ar ONIVYDE pegylated liposomal, bija vecumā no 65 gadiem. Devas pielāgošana nav ieteicama.

Pediatriskā populācija

ONIVYDE pegylated liposomal drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem (ieskaitot), līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

ONIVYDE, pegylated liposomal ir paredzētas intravenozai lietošanai. Pirms ievadīšanas koncentrāts ir jāatšķaida un jāievada kā viena intravenoza infūzija 90 minūšu laikā. Papildinformāciju skatīt 6.6. apakšpunktā.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

ONIVYDE pegylated liposomal ir citotoksiskas zāles. Rīkojoties ar ONIVYDE pegylated liposomal un ievadot to, ieteicams izmantot cimdus, aizsargbrilles un aizsargapģērbu. Darbinieces, kurām iestājusies grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar ONIVYDE pegylated liposomal.

4.3. Kontrindikācijas

Anamnēzē smaga paaugstināta jutība pret irinotekānu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

ONIVYDE pegylated liposomal ir liposomu irinotekāna preparāts, kura farmakokinētiskās īpašības ir atšķirīgas salīdzinājumā ar bezliposomu irinotekānu. Salīdzinājumā ar bezliposomu irinotekānu atšķiras devas koncentrācija un stiprums.

ONIVYDE pegylated liposomal nav līdzvērtīgs citiem bezliposomu irinotekāna preparātiem, un to nedrīkst aizstāt.

Ierobežotajam skaitam pacientu, kuri iepriekš ir bijuši pakļauti bezliposomu irinotekāna iedarbībai, ONIVYDE pegylated liposomal ieguvums nav konstatēts.

Mielosupresija/neitropēnija

ONIVYDE pegylated liposomal terapijas laikā ir ieteicams regulāri kontrolēt pilnu asins ainu. Pacienti jābūt informētiem par neitropēnijas risku un drudža nozīmīgumu. Febrila neitropēnija (ķermeņa temperatūra $>38^{\circ}\text{C}$ un neitrofilu skaits ≤ 1000 šūnām/ mm^3) ir nekavējoties jāārstē slimnīcā, intravenozi ievadot plaša spektra antibiotikas. Pacienti, kam metastātiskā aizkuņģa dziedzera adenokarcinoma tiek ārstēta ar ONIVYDE pegylated liposomal, ir novērota sepse ar neitropēnisko drudzi un izrietošu septisko šoku ar letālām sekām.

Pacienti, kam ir bijušas smagas hematoloģiskas slimības, ieteicams samazināt devu vai pārtraukt ārstēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientus ar smagu kaulu smadzeņu darbības nomākumu nedrīkst ārstēt ar ONIVYDE pegylated liposomal.

Ja iepriekš ir veikta vēdera dobuma apstarošana, pēc ONIVYDE pegylated liposomal terapijas pastāv paaugstināts smagas neitropēnijas un febrilas neitropēnijas risks. Ieteicams rūpīgi uzraudzīt asins rādītājus, un jāapsver mieloīdo augšanas faktoru lietošana pacientiem, kam ir veikta vēdera dobuma apstarošana. Ārstējot pacientus vienlaicīgi ar ONIVYDE pegylated liposoma un apstarošanu, jāievēro piesardzība.

Pacienti ar nepietiekamu bilirubīna glikuronidāciju, piemēram, ar Žilbēra sindromu, var būt lielāks mielosupresijas risks, ārstējoties ar ONIVYDE pegylated liposomal.

Imūnsupresīva iedarbība un vakcīnas

Ievadot dzīvu vai dzīvu novājinātu vīrusu vakcīnas pacientiem, kam ķīmijterapijas zāļu, tostarp ONIVYDE pegylated liposomal dēļ ir pavājināta imūnsistēma, var rasties smagas vai letālas infekcijas, tāpēc nedrīkst veikt vakcināciju ar dzīvu vīrusu vakcīnu. Drīkst ievadīt nedzīvas vai inaktivētas vakcīnas, tomēr šādu vakcīnu iedarbība var būt vājāka.

Mijiedarbība ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem

ONIVYDE pegylated liposomal nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 enzīmu induktoriem, piemēram, ar pretkrampju līdzekļiem (fenitoīnu, fenobarbitālu vai karbamazepīnu), rifampicīnu, rifabutīnu un asinszāli, ja ir pieejamas citas ārstēšanas iespējas. Pacientiem, kuri lieto šos pretkrampju līdzekļus vai citus spēcīgus induktorus, piemērota sākumdeva nav noteikta. Šo induktoru aizstāšana ar enzīmu neinducējošu terapiju jāapsver vismaz 2 nedēļas pirms ONIVYDE pegylated liposomal terapijas sākšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai spēcīgiem UGT1A1 inhibitoriem

ONIVYDE pegylated liposomal nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 enzīmu inhibitoriem (piem., greipfrūtu sulu, klaritromicīnu, indinavīru, itrakonazolu, lopinavīru, nefazodonu, nelfinavīru, ritonavīru, sahinavīru, telaprevīru, vorikonazolu). Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošana jāpārtrauc vismaz 1 nedēļu pirms ONIVYDE pegylated liposomal terapijas sākšanas. ONIVYDE pegylated liposomal nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar spēcīgiem UGT1A inhibitoriem (piem., atazanavīru, gemfibrozilu, indinavīru), ja ir pieejamas citas ārstēšanas iespējas.

Caureja

ONIVYDE pegylated liposomal var izraisīt smagu un dzīvībai bīstamu caureju. ONIVYDE pegylated liposomal nedrīkst ievadīt pacientiem, kuriem ir zarnu aizsprostojums un hroniska iekaisīga zarnu slimība.

Caureja var rasties agri (sākas ≤ 24 pēc ONIVYDE pegylated liposomal ievadīšanas sākšanas) vai vēlāk (>24 stundas) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Attiecībā uz pacientiem, kam rodas agrīna caureja vai holīnērgiskie simptomi, apsveriet profilaktisku vai terapeitisku atropīna lietošanu, ja šīs zāles nav kontraindicētas. Pacienti ir jāinformē par aizkavētas caurejas risku, kas var būt novājināša un retos gadījumos dzīvībai bīstama, jo nemainīgi šķidra vēdera izeja var izraisīt dehidratāciju, elektrolītu līdzsvara traucējumus, kolītu, kuņģa-zarnu trakta čūlu, infekciju vai sepsi.

Tiklīdz tiek novērota pirmā šķidrā vēdera izeja, pacientam jāsāk dzert daudz šķidruma, kas satur elektrolītus. Vēlīnas caurejas gadījumā pacientiem jābūt pieejamam loperamīdam (vai līdzvērtīgām zālēm). Ārstēšana ar loperamīdu (nozīmējot ne vairāk kā 16 mg dienā) jāsāk, tiklīdz tiek novērota šķidra vēdera izeja vai biežāka vēdera izeja nekā parasti. Loperamīda lietošana jāpārtrauc, kad pacientam nav novērota caureja vismaz 12 stundas. Lai palīdzētu izvairīties no smagas caurejas, jāpārtrauc visu laktozi saturošo produktu lietošana uzturā, jā saglabā organisma hidratācija un jālieto uzturs ar mazu taukvielu saturu.

Ja caureja nepāriet, lietojot loperamīdu ilgāk par 24 stundām, jāapsver iespēja kā atbalstzāles pievienot perorālās antibiotikas (piem., fluorhinolonu 7 dienas). Loperamīdu nedrīkst lietot ilgāk par 48 secīgām stundām, jo pastāv paralītiskā ileusa rašanās risks. Ja caureja tiek novērota ilgāk par 48 stundām, pārtrauciet ārstēšanu ar loperamīdu, veiciet uzraudzību un nomainiet elektrolītu šķidrumu, kā arī turpiniet balstterapiju ar antibiotikām, kamēr izzūd pārējie simptomi.

Jaunu terapijas ciklu nedrīkst sākt, kamēr caureja nav mazinājusies līdz ≤ 1 . pakāpei (par 2–3 vēdera izejām dienā vairāk nekā pirms terapijas).

Pēc 3. vai 4. pakāpes caurejas nākamā ONIVYDE pegylated liposomal deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Holīnērgiskas reakcijas

Agrīna caureja var rasties vienlaicīgi ar holīnerģiskiem simptomiem, piemēram, rinītu, siekalu pastiprinātu izdalīšanos, pietvīkumu, diaforēzi, bradikardiju, miozi un hiperperistaltiku. Holīnerģisku simptomu gadījumā jāievada atropīns.

Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā akūtas ar infūziju saistītas reakcijas

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar ONIVYDE pegylated liposomal, tika novērotas infūzijas reakcijas, pārsvarā izsitumi, nātrene, periorbitāla tūska vai nieze. Jaunas komplikācijas (visas bija 1. vai 2. pakāpes) radās salīdzinoši agri ONIVYDE pegylated liposomal terapijas laikā, kur tikai 2 no 10 pacientiem ziņoja par komplikācijām pēc piektās devas. Var rasties paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp akūta infūziju reakcija, anafilaktiska/anafilaktoīda reakcija un angioedēma. Smagu paaugstinātas jutības reakciju gadījumā ONIVYDE pegylated liposomal lietošana ir jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pirms Vipla procedūras

Pacientiem, kuriem ir veikta Vipla procedūra, ir augstāks risks iegūt smagu infekciju, lietojot ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar 5-FU un leukovorīnu. Jānovēro, vai pacientam nav infekciju pazīmju.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

ONIVYDE pegylated liposomal ir saistīts ar trombemboliskiem notikumiem, piemēram, plaušu emboliju, venozo trombozi un arteriālu trombemboliju. Ir jāiegūst rūpīga anamnēze, lai noteiktu pacientus, kuriem ir ne vien jaunveidojums, bet arī vairāki riska faktori. Pacienti jāinformē par trombembolijas pazīmēm un simptomiem un jāiesaka tiem nekavējoties sazināties ar ārstu vai medmāsu, ja parādās kādas no šīm pazīmēm vai simptomiem.

Pulmonālā toksicitāte

Pacientiem, kuri saņēma bezliposomu irinotekānu, radās intersticiālai plaušu slimībai (IPS) līdzīgas komplikācijas, kā rezultātā bija arī letāli gadījumi. Ziņots, ka pētījumā NAPOLI-3 pneimonīts radās 0,3 % pacientu, kuri saņēma ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar oksaliplatīnu un 5-FU/LV. Riska faktori ir, piemēram, jau esoša plaušu slimība, pneimotoksisku zāļu lietošana, koloniju stimulējoši faktori, kā arī iepriekš veikta apstarošanas terapija. Pirms ONIVYDE pegylated liposomal terapijas un ONIVYDE pegylated liposomal terapijas laikā pacienti ar riska faktoriem ir rūpīgi jāuzrauga, lai varētu konstatēt elpošanas traucējumu simptomus. Nelielai procentuālai daļai pacientu, kuri tika iesaistīti klīniskajā pētījumā ar irinotekānu, krūškurvja rentgenizmeklējumā tika novērotas retikulonodulāras iezīmes. Ja tiek novēroti jauni vai progresējoši aizdusas, klepus un drudža gadījumi, ONIVYDE pegylated liposomal terapija ir jāpārtrauc, kamēr tiek saņemti diagnostikas rezultāti. ONIVYDE pegylated liposomal lietošana jāpārtrauc pacientiem, kam ir apstiprināta IPS diagnoze (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar hiperbilirubinēmiju bija lielāka kopējā SN-38 koncentrācija (skatīt 5.2. apakšpunktu), tādēļ ir paaugstināts neitropēnijas risks. Pacientiem ar kopējo bilirubīna līmeni 1,0–2,0 mg/dl regulāri jāuzrauga pilna asins aina. Piesardzība jāievēro pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (bilirubīns > 2 reizes virs normas augšējās robežas [NAR]; transamināzes > 5 reizes NAR). Lietojot ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar citām hepatotoksiskām zālēm, jāievēro piesardzība, it īpaši pacientiem, kuriem iepriekš diagnosticēti aknu darbības traucējumi.

Pacienti ar samazinātu ķermeņa masu (ķermeņa masas indekss <18,5 kg/m²)

Pētījumā NAPOLI-1, 5 no 8 pacientiem ar samazinātu ķermeņa masu tika novērotas 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības (visbiežāk mielosupresiju), bet 7 no 8 pacientiem bija jāmaina deva,

piemēram, jāaizkavē deva, jāsamazina deva vai jāpārtrauc lietošana. Jāievēro piesardzība, lietojot ONIVYDE pegylated liposomal pacientiem, kuru ķermeņa masas indekss $<18,5 \text{ kg/m}^2$.

Palīgvielas

Šīs zāles satur 33,1 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1,65% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Šeit izmantota par bezliposomu irinotekānu publicētajā zinātniskajā literatūrā norādītā informācija par zāļu mijiedarbību ar ONIVYDE pegylated liposomal.

Mijiedarbība, kas ietekmē ONIVYDE pegylated liposomal lietošanu

Spēcīgi CYP3A4 induktori

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem bezliposomu irinotekānu un CYP3A4 enzīmus inducējošus pretkrampju līdzekļus (fenitoīnu, fenobarbitālu vai karbamazepīnu), ievērojami samazinājās pakļaušana irinotekāna iedarbībai (AUC samazinājums par 12 % ar asinszāli, 57–79 % ar fenitoīnu, fenobarbitālu vai karbamazepīnu) un SN-38 iedarbībai (AUC samazinājums par 42 % ar asinszāli, 36–92 % ar fenitoīnu, fenobarbitālu vai karbamazepīnu). Tādēļ ONIVYDE pegylated liposomal vienlaicīga ievadīšana ar CYP3A4 induktoriem var samazināt ONIVYDE pegylated liposomal sistēmisko iedarbību.

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori un UGT1A1 inhibitori

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem bezliposomu irinotekānu un ketokonazolu (CYP3A4 un UGT1A1 inhibitoru), pakļaušana SN-38 iedarbībai palielinājās par 109 %. Tādēļ, ONIVYDE pegylated liposomal vienlaicīgi ievadot ar citiem CYP3A4 inhibitoriem (piem., greipfrūtu sulu, klaritromicīnu, indinavīru, itrakonazolu, lopinavīru, nefazodonu, nelfinavīru, ritonavīru, sahinavīru, telaprevīru, vorikonazolu), var palielināties ONIVYDE pegylated liposomal sistēmiskā iedarbība. Ņemot vērā bezliposomu irinotekāna un ketokonazola mijiedarbību, ONIVYDE pegylated liposomal ievadīšana vienlaikus ar citiem UGT1A1 inhibitoriem (piem., atazanavīru, gemfibrozilu, indinavīru, regorafenību) arī var palielināt ONIVYDE pegylated liposomal sistēmisko iedarbību.

ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV vienlaicīga ievadīšana nemaina ONIVYDE pegylated liposomal farmakokinētiku atbilstoši populācijas farmakokinētiskajai analīzei.

Pretaudzēju līdzekļi (tostarp flucitozīns kā 5-fluoruracila priekšzāles)

Citi pretaudzēju līdzekļi ar līdzīgu nevēlamo blakusparādību profilu var pastiprināt irinotekāna nevēlamās blakusparādības, piemēram, mielosupresiju.

ONIVYDE pegylated liposomal mijiedarbība ar citām zālēm nav zināma.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

ONIVYDE pegylated liposomal terapijas laikā un 7 mēnešus pēc tās pārtraukšanas sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. ONIVYDE pegylated liposomal terapijas laikā un 4 mēnešus pēc tās vīriešiem ir jālieto prezervatīvi.

Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par ONIVYDE pegylated liposomal, lietošanu grūtniecēm. ONIVYDE pegylated liposomal, var nodarīt kaitējumu auglim, ja tiek ievadīts grūtniecēm, jo galvenā sastāvdaļa irinotekāns ir embriotoksisks un teratogēnisks dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ, ņemot vērā rezultātus pētījumos ar dzīvniekiem un irinotekāna darbības mehānismu, ONIVYDE pegylated liposomal

nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav īpaši nepieciešams. Ja ONIVYDE pegylated liposomal tiek lietots grūtniecības laikā vai pacientei grūtniecība iestājas terapijas laikā, paciente ir jāinformē par iespējamo apdraudējumu auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ONIVYDE pegylated liposomal vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Tā kā pastāv smagu nevēlamu ONIVYDE pegylated liposomal radītu blakusparādību iespējamība zīdaiņiem, kuri tiek baroti ar krūti, ONIVYDE pegylated liposomal ir kontrindicēts laikā, kad baro bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientes nedrīkst barot bērnu ar krūti vienu mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Nav datu par ONIVYDE pegylated liposomal ietekmi uz cilvēku fertilitāti. Pēc vairāku irinotekāna dienas devu ievadīšanas dzīvniekiem tika novērots, ka bezliposomu irinotekāns izraisa vīriešu un sieviešu dzimumorgānu atrofiju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pirms uzsākt ONIVYDE pegylated liposomal ievadīšanu, apsveriet iespēju konsultēt pacientus par dzimumšūnu saglabāšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ONIVYDE pegylated liposomal mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Terapijas laikā pacientiem jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar oksaliplatīnu, 5-fluoruracilu un leukovorīnu (NALIRIFOX):

Zināts, ka tālākminētās ar ONIVYDE pegylated liposomal lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ir novērotas 370 pacientiem, kuri ir ārstēti šīs zāles lietojot kombinācijā ar oksaliplatīnu, 5-FU un LV, un kuri metastātiskas aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas ārstēšanai iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju.

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības (ar sastopamību $\geq 20\%$) bija caureja, slikta dūša, vemšana, samazināta ēstgriba, nespēks, astēnija, neitropēnija, samazināts neitrofilo leukocītu skaits un anēmija. Visbiežākās smagās nevēlamās blakusparādības ($\geq 5\%$ gadījumu 3. vai 4. pakāpes) bija caureja, slikta dūša, vemšana, samazināta ēstgriba, nespēks, astēnija, neitropēnija, samazināts neitrofilo leukocītu skaits, anēmija un hipokaliēmija. Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$) bija caureja, slikta dūša, vemšana un dehidratācija.

Pēc ONIVYDE pegylated liposomal lietošanas novērotās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ šo zāļu lietošana bija jāizbeidz, radās 9,5 % pacientu, un visbiežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ nācās pārtraukt lietošanu, bija neitropēnija.

Nevēlamo blakusparādību dēļ ONIVYDE pegylated liposomal deva (neatkarīgi no cēloņsakarības vērtēšanas rezultātiem) bija jāsamazina 52,4 % pacientu, un visbiežākās ($\geq 5\%$) nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ nācās samazināt devu, bija caureja, slikta dūša, neitropēnija un samazināts neitrofilo leukocītu skaits.

Nevēlamo blakusparādību dēļ ONIVYDE pegylated liposomal ievadīšana (neatkarīgi no cēloņsakarības vērtēšanas rezultātiem) bija jāatliek 1,9 % pacientu, un visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ nācās uz brīdi pārtraukt terapiju, bija paaugstināta jutība un ar infūziju saistītās reakcijas, kas radās 0,5 % pacientu.

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar 5-fluoruracilu un leukovorīnu

Tālāk norādītās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar ONIVYDE pegylated liposomal ievadīšanu, tika ziņotas 264 pacientiem ar metastātisko aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu, kas tika ārstēta pēc slimības progresēšanas tad, kad bija izmantota terapija uz gemcitabīna bāzes.

Visbiežāk novērotās ONIVYDE pegylated liposomal +5FU/LV nevēlamās blakusparādības (sastopamība: $\geq 20\%$): caureja, slikta dūša, vemšana, apetītes pasliktināšanās, neitropēnija, nogurums, astēnija, anēmija, stomatīts un drudzis. Visbiežāk novērotās ONIVYDE pegylated liposomal irinotekāna, terapijas smagās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$): caureja, vemšana, febrilā neitropēnija, slikta dūša, drudzis, sepse, dehidratācija, septiskais šoks, pneimonija, akūta nieru mazspēja un trombocitopēnija.

Nevēlamo blakusparādību procentuālā vērtība, kā rezultātā pilnībā tika pārtraukta terapija: 11 % ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV grupā.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta terapija: infekcija un caureja ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV grupā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Šajā sadaļā aprakstītās nevēlamās blakusparādības ir iegūtas no pētījumu datiem un pēcreģistrācijas pieredzes ar ONIVYDE pegylated liposomal.

Nevēlamās blakusparādības, kas var rasties ONIVYDE pegylated liposomal terapijas laikā, ir apkopotas tālāk un ir norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma kategorijai (4. tabula). Katrā orgānu sistēmu klasifikācijā un biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības parādītas to nopietnības samazinājuma secībā. Nevēlamo blakusparādību biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$)* un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

4. tabula. Paziņotās ar ONIVYDE pegylated liposomal ārstētajiem pacientiem novērotās nevēlamās blakusparādības

SOC Biežums*	Kombinācijā ar oksaliplatīnu, 5-FU/LV (pētījumā NAPOLI-3)	Kombinācijā ar 5-FU/LV (pētījumā NAPOLI-1 un pēcreģistrācijas periodā)
Infekcijas un infestācijas		
Bieži	Sepse, urīnceļu infekcija, kandidoze, nazofaringīts	Septisks šoks, sepse, pneimonija, febrila neitropēnija, gastroenterīts, mutes kandidoze
Retāk	Divertikulīts, pneimonija, anāls abscess, febrila infekcija, gastroenterīts, gļotādu infekcija, mutes sēnīšu infekcija, <i>Clostridium difficile</i> infekcija, konjunktivīts, furunkuls, <i>Herpes simplex</i> , laringīts, periodontīts, pustulozi izsitumi, sinusīts, zobu infekcijas, vulvovagināla sēnīšu infekcija	Biliāra sepse
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		
Retāk	Tūska audzēja tuvumā	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Anēmija, neitropēnija, trombocitopēnija	Neitropēnija, leukopēnija, anēmija, trombocitopēnija
Bieži	Febrila neitropēnija, leukopēnija, limfopēnija	Limfopēnija
Retāk	Pancitopēnija, hemolītiska anēmija	
Imūnās sistēmas traucējumi		
Retāk	Paaugstināta jutība	Paaugstināta jutība
Nav zināms		Anafilaktiska/ anafilaktoīda reakcija, Angioedēma
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Ļoti bieži	Hipokaliēmija, samazināta ēstgriba	Hipokaliēmija, hipomagnēmija, dehidratācija, samazināta ēstgriba
Bieži	Dehidratācija, hiponatriēmija, hipo fosfatēmija, hipomagnēmija, hipoalbuminēmija, hipokalcēmija	Hipoglikēmija, hiponatriēmija, hipo fosfatēmija

Retāk	Elektrolītu līdzsvara traucējumi, hiperkalciēmija, šūnu bojāeja, hipohlorēmija, podagra, hiperglikēmija, hiperkaliēmija, dzelzs deficīts, malnutrīcija	
Psihiskie traucējumi		
Bieži		Bezmiegs
Retāk	Bezmiegs, apjukuma stāvoklis, depresija, neuroze	
Nervu sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Perifēra neiropātija, disgeizija, parestēzija	Reibonis
Bieži	Trīce, neirotoksicitāte, dizestēzija, holīnērgiskais sindroms, galvassāpes, reibonis	Holīnērgiskais sindroms, disgeizija
Retāk	Krampji, cerebrāla asiņošana, cerebrāla išēmija, išēmisks insults, anosmija, ageizija, ķermeņa līdzsvara traucējumi, hipersomnija, hipoestēzija, garīgo spēju traucējumi, letarģija, atmiņas traucējumi, stāvoklis pirms sinkopes, sinkope, tranzitora išēmijas lēkme	
Acu bojājumi		
Bieži	Redzes miglošanās	
Retāk	Acu kairinājums, redzes asuma samazināšanās	
Ausu un labirinta bojājumi		
Retāk	Vertigo	
Sirds funkcijas traucējumi		
Bieži	Tahikardija	Hipotensija
Retāk	Stenokardija, akūts miokarda infarkts, sirdsklauves	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Bieži	Hipotensija, trombembolijas gadījumi	Plaušu embolija, trombembolijas gadījumi
Retāk	Hipertensija, perifērs aukstums, hematoma, flebīts	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Bieži	Plaušu embolija, žagas, dispnoja, deguna asiņošana	Dispnoja, disfonija
Retāk	Sāpes mutē un rīklē, klepus, hiperoksija, deguna gļotādas iekaisums, atelektāze, disfonija, pneimonīts	Hipoksija, intersticiāla plaušu slimība (tostarp pneimonīts)
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Ļoti bieži	Caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes/diskomforta sajūta vēderā, stomatīts	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, stomatīts
Bieži	Kolīts, enterokolīts, aizcietējums, mutes sausums, meteorisms, vēdera pūšanās, dispepsija, gastroezofageālā atvīlņa slimība, hemoroīdi, disfāģija	Kolīts, hemoroīdi
Retāk	Toksiska ietekme uz kuņģa-zarnu traktu, divpadsmitpirkstu zarnas aizsprostojums, izkārnījumu nesaturēšana, aftozas čūlas, mutes dizestēzija, sāpes mutē, mēles patoloģijas, anālās atveres plīsumi, angulārs heilīts, dishēzija, mutes parestēzija, zobu kariess, atraugas, kuņģa patoloģijas, gastrīts, smaganu patoloģijas, smaganu sāpes,	Ezofagīts, proktīts

	hematohēzija, zobu hiperestēzija, paralītisks ileuss, lūpu pietūkums, čūlas mutē, barības vada spazmas, periodonta slimība, rektāla asiņošana	
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		
Bieži	Hiperbilirubinēmija	Hipoalbuminēmija
Retāk	Holangīts, toksisks hepatīts, holestāze, aknu citolīze	
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Ļoti bieži	Alopēcija	Alopēcija
Bieži	Ādas sausums, palmāri-plantāras eritrodisekstēzijas sindroms, izsitumi, ādas hiperpigmentācija	Nieze
Retāk	Nieze, hiperhidroze, bulozs dermatīts, ģeneralizēts ekzfoliatīvs dermatīts, eritēma, toksiska ietekme uz nagiem, papulas, petēhijas, psoriāze, ādas jutīgums, ādas lobīšanās, ādas bojājumi, telangiektāzija, nātrene	Nātrene, izsitumi, nagu krāsas izmaiņas
Nav zināms		Eritēma
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Bieži	Muskuļu vājums, mialģija, muskuļu spazmas	
Retāk	Locītavu sāpes, muguras sāpes, kaulu sāpes, sāpes ekstremitātēs, poliartrīts	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Bieži	Akūts nieru bojājums	Akūta nieru mazspēja
Retāk	Nieru darbības traucējumi, nieru mazspēja, dizūrija, proteinūrija	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		
Retāk	Vulvas un maksts sausums	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Ļoti bieži	Astēnija, gļotādu iekaisums	Pirkesija, perifēra tūska, gļotādu iekaisums, astēnija
Bieži	Pireksija, tūska, drebuļi	Ar infūziju saistīta reakcija, tūska
Retāk	Savārgums, vispārīga fiziskās veselības pasliktināšanās, iekaisums, vairāku orgānu disfunkcijas sindroms, gripai līdzīgi simptomi, ar sirdi nesaistītas sāpes krūškurvī, sāpes padusēs, sāpes krūtīs, hipotermija, sāpes, sejas pietūkums, temperatūras nepanesība, kseroze	
Izmekļējumi		
Ļoti bieži	Ķermeņa masas samazināšanās	Ķermeņa masas samazināšanās
Bieži	Paaugstināts transamināžu (ALAT un ASAT) līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Paaugstināts bilirubīna līmenis, paaugstināts transamināžu (ALAT un ASAT) līmenis, palielināts starptautiskais standartizētais koeficients
Retāk	Palielināts starptautiskais standartizētais koeficients, pazemināts kopējo proteīnu līmenis, samazināts kreatinīna klīrenss nierēs, pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, palielināts monocītu skaits, paaugstināts troponīna-1 līmenis	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		
Bieži	Ar infūziju saistīta reakcija	

* Pamatojoties uz pētījuma NAPOLI-1 datiem, retu sastopamību nav iespējams aprēķināt, jo šā pētījuma paraugkopa ir maza.

Atlasīto nevēlamo blakusparādību apraksts

Mielosupresija

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar oksaliplatīnu, 5-fluoruracilu un leukovorīnu:
Nāves gadījumu iemesli bija febrila neitropēnija vai pancitopēnija – no tiem 0,3 % NALIRIFOX saņēmumušo pacientu grupā.

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar 5-fluoruracilu un leukovorīnu:
Mielosupresija (neitropēnija/leikopēnija, trombocitopēnija un anēmija) biežāk tika novērota ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV grupā salīdzinājumā ar 5-FU/LV kontroles grupu.

Neitropēnija/leikopēnija

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar oksaliplatīnu, 5-fluoruracilu un leukovorīnu:
3. vai 4. pakāpes leikopēnija radās 0,8 % NALIRIFOX saņēmumušo pacientu.
Pētījumā NAPOLI-3, kurā ONIVYDE pegylated liposomal un oksaliplatīna/5-FU/LV kombinācijas (NALIRIFOX) lietošana tika salīdzināta ar gemcitabīna un nabpaklitaksela kombinācijas (Gem + NabP) lietošanu, drošuma dati liecināja par lielāku ziņotās neitropēnijas sastopamību Gem + NabP grupā. 3. vai 4. pakāpes neitropēnija, samazināts neitrofilo leukocītu skaits un febrila neitropēnija radās attiecīgi 14,1 %, 9,7 % un 1,9 % NALIRIFOX saņēmumušo pacientu.

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar 5-fluoruracilu un leukovorīnu:
Neitropēnija/leikopēnija bija vispamanāmākā svarīgākā hematoloģiskā toksicitāte. 3. pakāpes vai smagāka neitropēnija biežāk radās pacientiem, kuri tika ārstēti ar ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (27,4 %), salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar 5-FU/LV (1,5 %).
Neitropēniskais drudzis/sepsis biežāk radās ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV kombinācijas grupā [4 pacientiem (3,4 %)] salīdzinājumā ar 5-FU/LV kontroles grupu [1 pacientam (0,7 %)].
Laika mediāna līdz ≥ 3 . pakāpes neitropēnijas zemākajam punktam bija 23 (diapazons 8-104) dienas pēc ONIVYDE pegylated liposomal pirmās terapeitiskās devas ievadīšanas.

Trombocitopēnija

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar oksaliplatīnu, 5-fluoruracilu un leukovorīnu:
3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija radās 0,5 % NALIRIFOX saņēmumušo pacientu.

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar 5-fluoruracilu un leukovorīnu:
3. pakāpes vai smagāka trombocitopēnija radās 2,6 % pacientu, kuri tika ārstēti ar ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, un 0 % pacientu, kuri tika ārstēti ar 5-FU/LV.

Anēmija

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar oksaliplatīnu, 5-fluoruracilu un leukovorīnu:
3. vai 4. pakāpes anēmija radās 7,3 % NALIRIFOX saņēmumušo pacientu.

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar 5-fluoruracilu un leukovorīnu:
3. pakāpes vai smagāka anēmija radās 10,3 % pacientu, kuri tika ārstēti ar ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV un 6,7 % pacientu, kuri tika ārstēti ar 5-FU/LV.

Akūta nieru mazspēja

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar oksaliplatīnu, 5-fluoruracilu un leukovorīnu:
Pētījumā NAPOLI-3 starp NALIRIFOX saņēmējiem 3. un 4. pakāpes nieru darbības traucējumi radās 0,3 % pacientu, 1.–4. pakāpes nieru mazspēja radās 0,5 % pacientu (no viņiem 0,3 % pacientu tie bija

3. vai 4. pakāpes), akūti 1.–4. pakāpes nieru bojājumi radās 1,1 % pacientu (no viņiem 0,8 % pacientu tie bija 3. vai 4. pakāpes). Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (1.–4. pakāpes) tika novērots 1,4 % pacientu (no viņiem 0,3 % pacientu tas bija 3. vai 4. pakāpes), un 0,3 % NALIRIFOX saņēmušo pacientu tika novērots samazināts 1. vai 2. pakāpes kreatinīna klīrenss nierēs. NALIRIFOX grupā bija viens (0,3 %) letālas nieru mazspējas gadījums.

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar 5-fluoruracilu un leukovorīnu:

Pētījumā NAPOLI-1 nieru darbības traucējumi un akūta nieru mazspēja parasti tika noteikta pacientiem, kuriem radās dehidrācija sliktas dūšas/vemšanas un/vai caurejas dēļ. Par akūtu nieru mazspēju tika ziņots 6 no 117 pacientiem (5,1 %) ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV grupā.

Caureja un saistītās nevēlamās blakusparādības

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar oksaliplatīnu, 5-fluoruracilu un leukovorīnu:

Pētījuma NAPOLI-3 drošuma dati liecina, ka NALIRIFOX grupā ir novērota lielāka jebkuras smaguma pakāpes un 3. vai 4. pakāpes caurejas sastopamība. NALIRIFOX saņēmušo pacientu grupā 1.–4. pakāpes caureja bija 64,3 % pacientu, un 3. vai 4. pakāpes caureja bija 19,5 % pacientu. Ziņots, ka NALIRIFOX saņēmušajiem pacientiem ir novērotas tādas holīnerģisko reakciju izpausmes kā rinīts, iesnas, siekalu hipersekrecija, pietvīkums, karstuma viļņi un pastiprināta acu asarošana.

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar 5-fluoruracilu un leukovorīnu:

Pētījumā NAPOLI-1 3. pakāpes vai 4. pakāpes caureja radās 12,8 % pacientu, kuri saņēma ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV. Pacientiem, kam caureja radās vēlīni, vēlīnās caurejas sākšanās vidējais laiks bija 8 dienas pēc ONIVYDE pegylated liposomal iepriekšējās devas. Var rasties agrīna caureja, kas parasti tiek novērota ≤ 24 stundas pēc devas ievadīšanas un parasti ir īslaicīga. Agrīna caureja var arī rasties vienlaicīgi ar holīnerģiskiem simptomiem, piemēram, rinītu, siekalu pastiprinātu izdalīšanos, pietvīkumu, diaforēzi, bradikardiju, miozi un hiperperistaltiku, kas var izraisīt vēdera krampjus.

Agrīna caureja radās 29,9 % pacientu, bet holīnerģiskas komplikācijas radās 3,4 % pacientu, kuri saņēma ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Infūziju reakcijas

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar oksaliplatīnu, 5-fluoruracilu un leukovorīnu:

Pētījumā NAPOLI-3 1,4 % NALIRIFOX saņēmušo pacientu radās ar infūziju saistītas reakcijas. Tās visas bija vieglas vai vidēji smagas (1. un 2. pakāpes).

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar 5-fluoruracilu un leukovorīnu:

Pētījumā NAPOLI-1 ONIVYDE pegylated liposomal un 5-FU/LV kombinācijas grupā ar infūziju saistītas akūtas reakcijas ir bijušas 6,8 % pacientu.

Citas īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Kopumā netika ziņots par ievērojamām klīniskām drošuma atšķirībām pacientiem vecumā no 65 gadiem un pacientiem vecumā līdz 65 gadiem.

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar oksaliplatīnu, 5-fluoruracilu un leukovorīnu:

Pētījumā NAPOLI-3 pacientu vecuma mediāna bija 65 gadi (pacienti bija 20–85 gadus veci), 50,1 % pacientu bija vismaz 65 gadus veci, un 6,9 % pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki. Dažādās vecuma grupās iegūtie dati par drošumu atbilda tiem, kas bija iegūti par visu NALIRIFOX saņēmušo grupu kopējā populācijā.

ONIVYDE pegylated liposomal kombinācijā ar 5-fluoruracilu un leukovorīnu:

Pētījumā NAPOLI-1 biežāk terapija tika pārtraukta pacientiem vecumā no ≥ 65 gadiem līdz < 65 gadiem, kuri tika ārstēti ar ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (attiecīgi 14,8 % un 7,9 %), un dažos gadījumos blakusparādības nemazinājās. 3. vai smagākas pakāpes un smagas nevēlamās blakusparādības, kas parādījās terapijas laikā, biežāk tika novērotas pacientiem vecumā līdz 65 gadiem (84,1 % un 50,8 %) salīdzinājumā ar pacientiem vecumā no 65 gadiem (68,5 % un 44,4 %). Tomēr pacientiem, kuri ir vecāki par 75 gadiem ($n=12$), biežāk tika novērotas smagas nevēlamās blakusparādības, devas aizkavēšana, devas samazināšana un terapijas pārtraukšana salīdzinājumā ar pacientiem līdz 75 gadu vecumam (ieskaitot) ($n=105$), kas aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas pētījumā tika ārstēti ar ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Aziātu rases populācija

Pētījumā NAPOLI-1, salīdzinot ar baltās rases pacientiem, aziātu rases pacientiem tika novērots mazāks skaits caurejas gadījumu [14 (19,2 %) no 73 baltās rases pacientiem bija 3. pakāpes vai smagāka caureja, un 1 no 33 (3,3 %) aziātu rases pacientiem bija 3. pakāpes vai smagāka caureja], bet lielāks skaits un smagāku neitropēnijas gadījumu. Starp pacientiem, kuri saņēma ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, lielāks 3. pakāpes vai smagākas neitropēnijas gadījumu skaits bija aziātu rases pacientiem [18 no 33 (55 %)] salīdzinājumā ar baltās rases pacientiem [13 no 73 (18 %)]. Neitropēniskais drudzis/neitropēniskā sepse tika ziņots 6 % aziātu rases pacientu salīdzinājumā ar 1 % baltās rases pacientu. Dati ir konsekventi ar populācijas farmakokinētisko analīzi, kas apliecināja, ka salīdzinājumā ar baltās rases pacientiem aziātu rases pacienti tika mazāk pakļauti irinotekāna iedarbībai, bet vairāk tika pakļauti tā aktīvā metabolīta SN-38 iedarbībai.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Klīniskajos pētījumos ar bezliposomu irinotekānu, kas tika ievadīts saskaņā ar nedēļas devas grafiku, pacientiem ar nedaudz paaugstinātu kopējā bilirubīna koncentrācijas sākotnējo līmeni (1,0–2,0 mg/dl) serumā bija ievērojami lielāka iespējamība iegūt pirmā cikla 3. pakāpes vai 4. pakāpes neitropēniju nekā pacientiem, kam bilirubīna koncentrācijas līmenis bija zemāks par 1,0 mg/dl.

Pacienti ar UGT1A1 alēli

Pacientiem, kuri ir 7/7 homozigoti attiecībā uz UGT1A1*28 alēli, ir augstāks risks iegūt neitropēniju, lietojot bezliposomu irinotekānu. Pētījumā NAPOLI-1 3. pakāpes vai smagākas neitropēnijas biežums šiem pacientiem [2 no 7 (28,6 %)] bija līdzīgs biežumam pacientiem, kuri nebija homozigoti attiecībā uz UGT1A1*28 alēli un kuri saņēma 70 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal sākumdevu [30 no 110 (27,3 %)] (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pētījumā NAPOLI-3 šis novērojums netika vērtēts.

Pacienti ar samazinātu ķermeņa masu (ķermeņa masas indekss $< 18,5$ kg/m²)

Pētījumā NAPOLI-1 5 no 8 pacientiem ar samazinātu ķermeņa masu tika novērotas 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības (visbiežāk mielosupresija), bet 7 no 8 pacientiem bija jāmaina deva, piemēram, jāaizkavē deva, jāsamazina deva vai jāpārtrauc lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pētījumā NAPOLI-3 šis novērojums netika vērtēts.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar dažāda veida vēzi tika ievadītas līdz 210 mg/m² lielas ONIVYDE pegylated liposomal devas. Šiem pacientiem nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas blakusparādībām, par kurām ziņoja saistībā ar ieteicamām devām un lietošanas shēmu.

Ir ziņots par pārdozēšanu saistībā ar bezliposomu irinotekāna devām, kas aptuveni divas reizes pārsniedza ieteikto irinotekāna terapeitisko devu, un tas var būt letāli. Visnozīmīgākās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, bija smaga neitropēnija un smaga caureja.

Nav zināms antidots ONIVYDE pegylated liposomal pārdozēšanas gadījumā. Jānodrošina maksimālā balstterapija, lai novērstu dehidratāciju caurejas gadījumā un ārstētu infekciozas komplikācijas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Topoizomerāzes 1 (TOP1) inhibitori. ATĶ kods: L01CE02.

Darbības mehānisms

ONIVYDE pegylated liposomal aktīvā viela ir irinotekāns (topoizomerāzes I inhibitors), kas iekapsulēts lipīdu divslāņu vezikulā vai liposomā.

Irinotekāns ir kamptotecīna atvasinājums. Kamptotecīni darbojas kā enzīmu DNS topoizomerāzes I specifiski inhibitori. Irinotekāns un tā aktīvais metabolīts SN-38 atgriezeniski saistās ar topoizomerāzes I DNS kompleksu un izraisa monovirknes DNS bojājumus, kas bloķē DNS replikācijas atzaru un ir atbildīgi par citotoksicitāti. Karboksilesterāze metabolizē irinotekānu par SN-38. SN-38 ir aptuveni 1000 reizes spēcīgāks par irinotekānu kā topoizomerāzes I inhibitors, kas attīrīts no cilvēka un grauzēja audzēja šūnu līnijām.

Farmakodinamiskā iedarbība

Dzīvnieku modeļos ONIVYDE pegylated liposomal paaugstināja irinotekāna līmeni plazmā, kā arī paildzināja aktīvā metabolīta SN-38 iedarbību audzēja atrašanās vietā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

NAPOLI-3

ONIVYDE pegylated liposomal, oksaliplatīna, 5-fluoruracila un leukovorīna kombinācijas (NALIRIFOX shēmas) drošums un efektivitāte ir vērtēta randomizētā nemaskētā, ar aktīvām zālēm kontrolētā daudzcentru pētījumā NAPOLI-3, kurā bija iekļauti 770 pacienti ar metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu, kuri iepriekš metastātiskas slimības ārstēšanai nebija saņēmuši ķīmijterapiju. Randomizēšana tika stratificēta pēc ģeogrāfiskā reģiona, metastāzēm aknās un vispārējā stāvokļa novērtējuma pēc ECOG klasifikācijas. Pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti iedalīti vienā no tālākminētajām terapijas grupām.

NALIRIFOX: 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā, pēc tam 60 mg/m² oksaliplatīna 120 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā, vēl pēc tam 400 mg/m² leukovorīna 30 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā, un vēl pēc tam 2400 mg/m² 5-FU 46 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā, ievadītas ik pēc divām nedēļām.

Gem + NabP: 125 mg/m² nabpaklitaksela 35 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā un pēc tam 1000 mg/m² gemcitabīna intravenozi 30 minūšu laikā katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā.

Attiecībā uz UGT1A1*28 alēli homozigotiem pacientiem ONIVYDE pegylated liposomal lietošana tika uzsākta, ievadot tādu pašu devu (50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal), un šie pacienti tika stingri kontrolēti attiecībā uz drošumu.

Ārstēšana tika turpināta līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei saskaņā ar RECIST V1.1 definīciju. Pētnieks novērtēja audzēja stāvokli pētījuma sākumā un ik pēc astoņām nedēļām pēc RECIST v1.1.

Galvenie efektivitāti raksturojošie rezultāti bija kopējā dzīvildze (OS), dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) un objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR).

Demogrāfiskie rādītāji un pacientu raksturlielumi pētījuma sākumā bija šādi: vecuma mediāna 65 gadi (20-85 gadi), 50 % pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki, 56 % pacientu bija vīrieši, 83 % pacientu bija baltās rases pārstāvji, 5 % pacientu bija aziāti, 3 % pacientu bija melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi, vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG klasifikācijas 43 % pacientu bija 0, un 57 % pacientu tas bija 1. 87 % pacientu bija metastāzes aknās.

NAPOLI-3 pētījumā saskaņā ar statistiskās analīzes plānā sākotnēji definēto stratifikāciju NALIRIFOX grupā novērota statistiski nozīmīga OS un PFS uzlabošanās salīdzinājumā ar Gem + NabP grupu. Galīgajā analīzē OS mediāna bija 11,1 mēneši (95% TI: 10,0, 12,1; riska attiecība 0,84 (95% TI: 0,71, 0,99); p=0,04) NALIRIFOX grupā un 9,2 mēneši (95% TI: 8,3, 10,6) Gem+NabP grupai veicot gala analīzi. Rezultāti no atjauninātās OS analīzes ir apkopoti 5. tabulā un 1. attēlā (OS).

5. tabula. Klīniskā pētījuma NAPOLI-3 efektivitātes rezultāti

	NALIRIFOX (N = 383)	Gem + NabP (N = 387)
Atjauninātie dati par kopējo dzīvildzi, datu apkopošanas noslēguma datums 2023. gada 3. oktobris		
Nāves gadījumu skaits, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši)	11,1	9,2
(95 % TI)	(10,0, 12,1)	(8,3, 10,6)
Riska attiecība (95 % TI)*	0,85 (0,73, 0,99)	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas, datu apkopošanas noslēguma datums 2022. gada 23. jūlijs**		
Nāve vai slimības progresēšana, n (%)	249 (65)	259 (67)
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna (mēneši)	7,4	5,6
(95 % TI)	(6,0, 7,7)	(5,3, 5,8)
Riska attiecība (95 % TI)*	0,70 (0,59, 0,84)	
p vērtība [†]	0,0001	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs, datu apkopošanas noslēguma datums 2022. gada 23. jūlijs		
ORR (95% TI)	41,8 (36,8, 46,9)	36,2 (31,4, 41,2)
CR, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)
PR, n (%)	159 (41,5)	139 (35,9)

	NALIRIFOX (N = 383)	Gem + NabP (N = 387)
--	------------------------	-------------------------

NALIRIFOX = ONIVYDE pegylated liposomal, oksaliplatīna, 5-fluoruracila un leukovorīna kombinācija; Gem + NabP = gemcitabīna un nabpaklitaksela kombinācija.

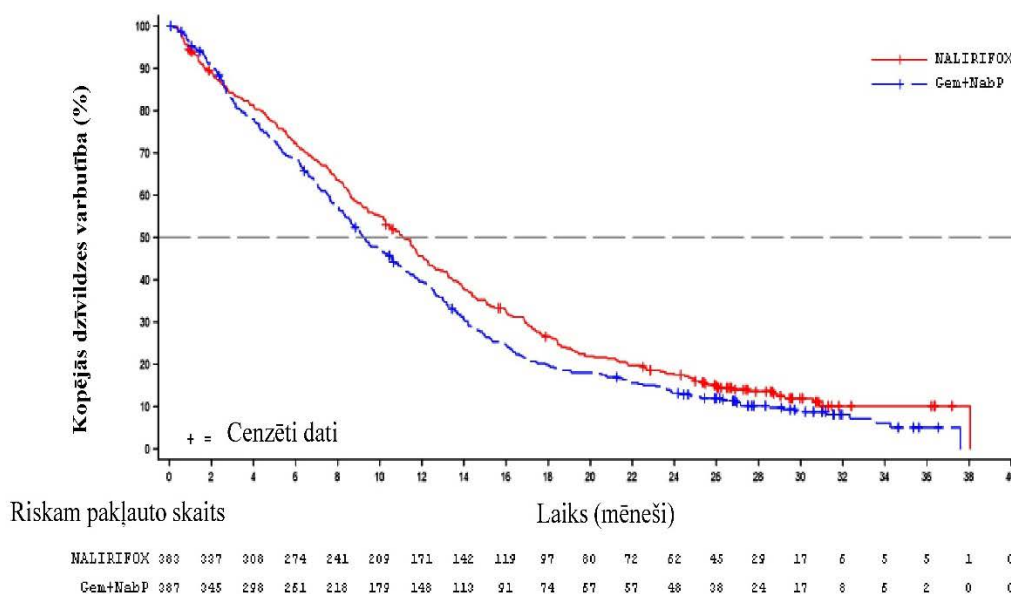
* Pamatojoties uz stratificētā *Cox* proporcionālā riska modeli atkarībā no vispārējā stāvokļa novērtējuma pēc ECOG klasifikācijas, ģeogrāfiskā reģiona (Ziemeļamerika, Austrumāzija un pārējās pasaules daļas) un tā, vai ir metastāzes aknās.

** Pacientu dati tika cenzēti, kad tika uzsākta nākamā veida pretvēža terapija, atsaukta piekrišana piedalīties pētījumā, pacienti nebija pieejami novērošanai vai ja divreiz bija izlaista audzēja vērtēšana. Pacienti tika novēroti līdz slimības progresēšanai vai nāvei.

† Pamatojoties uz stratificētā *log rank* testa rezultātiem.

Saīsinājumi: CR = pilnīga atbildes reakcija (*complete response*); PR = daļēja atbildes reakcija (*partial response*); TI – ticamības intervāls.

1. attēls. Kaplāna-Meijera likne, kas raksturo kopējo dzīvildzi pētījumā NAPOLI-3 (atjauninātie analīzes rezultāti), datu apkopošanas noslēguma datums 2023. gada 3. oktobris



NAPOLI-1

ONIVYDE pegylated liposomal drošums un efektivitāte tika pētīta daudz nacionālā, randomizētā, atklātā, kontrolētā klīniskā pētījumā (NAPOLI-1), kura ietvaros tika testēti divi ārstēšanas režīmi pacientiem ar metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu un ar dokumentētu slimības progresēšanu pēc gemcitabīna vai gemcitabīnu saturošas terapijas. Pētījums tika izstrādāts, lai izvērtētu ONIVYDE pegylated liposomal monoterapijas vai ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV klīnisko efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar aktīvu 5-FU/LV kontroles grupu.

Pacienti, kuri tika randomizēti ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV grupā, ik pēc 2 nedēļām saņēma ONIVYDE pegylated liposomal devu 70 mg/m² kā intravenozu infūziju 90 minūšu ilgumā, pēc tam intravenozi saņēma LV devu 400 mg/m² 30 minūšu ilgumā, un tad intravenozi saņēma 5-FU devu 2400 mg/m² 46 stundu ilgumā. Pacienti, kuri ir homozigoti attiecībā uz UGT1A1*28 alēli, saņēma mazāku ONIVYDE pegylated liposomal sākumdevu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti, kuri tika randomizēti 5-FU/LV grupā, intravenozi saņēma leukovorīna devu 200 mg/m² 30 minūšu ilgumā, pēc tam intravenozi saņēma 5-FU devu 2000 mg/m² 24 stundu ilgumā; devas tika ievadītas 6 nedēļu

cikla 1., 8., 15. un 22. dienā. Pacienti, kuri tika randomizēti ONIVYDE pegylated liposomal monoterapijas grupā, saņēma devu 100 mg/m² kā intravenozu infūziju 90 minūšu ilgumā ik pēc 3 nedēļām.

Klīniskajā pētījumā NAPOLI-1 pacientiem ar metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu galvenie atbilstības kritēriji bija šādi: funkcionālais stāvoklis pēc Karnofska (Karnofsky Performance Status — KPS) ≥ 70 , normāls bilirubīna līmenis, transamināzes līmeņi: $\leq 2,5$ reizes par NAR vai ≤ 5 reizes par NAR pacientiem ar metastāzēm aknās, kā arī albumīna koncentrācija ir $\geq 3,0$ g/dl.

Kopā 417 pacienti tika randomizēti ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV grupā (N=117), ONIVYDE pegylated liposomal monoterapijas grupā (N=151) un 5-FU/LV grupā (N=149). Pacientu demogrāfiskie dati un slimības rādītāji dalības sākumā bija līdzīgi visās pētījuma grupās.

Terapiju saņēmušajā (visā randomizētajā) populācijā vidējais vecums bija 63 gadi (31–87 gadi), 57 % bija vīrieši un 61 % bija baltās rases, bet 33 % bija aziātu rases pacienti. Albumīna vidējais sākotnējais līmenis bija 3,6 g/dl, bet sākotnējais KPS 55 % pacientu bija 90–100. Slimības raksturojumā 68 % pacientu bija metastāzes aknās un 31 % pacientu bija metastāzes plaušās; 12 % pacientu nebija saņēmuši metastāžu terapijas līnijas, 56 % pacientu bija saņēmuši metastāžu terapijas 1 līniju, 32 % pacientu bija saņēmuši metastāžu terapijas 2 vai vairāk līnijas.

Pacienti saņēma terapiju, līdz slimība sāka progresēt vai radās nepieņemama toksicitāte. Primārais iznākuma rādītājs bija kopējā dzīvildze (OS - *Overall survival*). Citi iznākuma rādītāji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS - *Progression free survival*), objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR – *Objective response rate*). Rezultāti ir parādīti 6. tabulā. Kopējā dzīvildze ir attēlota 2. attēlā.

6. tabula. Efektivitātes rezultāti no klīniskā pētījuma NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=119)
Kopējā dzīvildze ¹		
Nāves gadījumu skaits, n (%)	75 (64)	80 (67)
Vidējā OS (mēnešos)	6,1	4,2
(95 % Ticamības Intervāls (TI))	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Riska attiecība (95 % TI) ³	0,67 (0,49-0,92)	
p vērtība ⁴	0,0122	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas ^{1,2}		
Nāves iestāšanās vai slimības progresēšana, n (%)	83 (71)	92 (77)
Vidējā PFS (mēnešos)	3,1	1,5
(95 % TI)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Riska attiecība (95 % TI) ³	0,56 (0,41-0,75)	
p vērtība ⁴	0,0001	

	ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=119)
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
Atbildes reakcijas 95 % TI ⁵	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Atbildes reakcijas atšķirība (95 % TI) ⁵	15,4 (8,5, 22,3)	
p vērtība ⁶	<0,0001	

¹ Mediānā vērtība ir mediānās dzīvildzes laika aprēķins, izmantojot Kaplāna-Meijera metodi

² Saskaņā ar RECIST vadlīnijām, versija 1.1.

³ Cox modeļa analīze

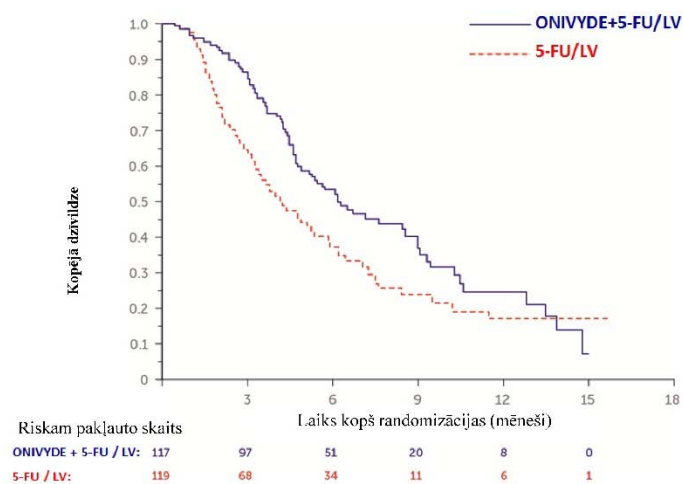
⁴ Nestratificētu logaritmisko rangu tests

⁵ Saskaņā ar normālu aptuveno vērtību

⁶ Fišera eksaktais tests

Saīsinājumi: 5-FU/LV=5-fluoruracils/leikovorīns; TI=ticamības intervāls

2. attēls. Kaplāna-Meijera līkne, kas raksturo kopējo dzīvildzi pētījumā NAPOLI-1



Ierobežotajam skaitam pacientu, kuri iepriekš ir bijuši pakļauti bezliposomu irinotekāna iedarbībai, ONIVYDE pegylated liposomal ieguvums nav konstatēts.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojsi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ONIVYDE pegylated liposomal visās pediatriskās populācijas apakšgrupās saistībā ar aizkuņģa dziedzera vēža ārstēšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Irinotekāna iekapsulēšana liposomās paildzina cirkulāciju un ierobežo izkliedi salīdzinājumā ar bezliposomu irinotekānu.

Kopējā irinotekāna un kopējā SN-38 farmakokinētika plazmā tika izvērtēta tādiem pacientiem ar vēzi, kuri saņēma ONIVYDE pegylated liposomal (kā vienīgās zāles vai kā daļu no kombinētas ķīmijterapijas) devā 35–155 mg/m²; populācijas farmakokinētikas analīzei tika izmantoti 1058 vēža pacientu dati. Kopējā irinotekāna un SN-38 analizējamo vielu farmakokinētiskie parametri pēc ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² ievadīšanas monoterapijas veidā vai kombinētas ķīmijterapijas sastāvā un pēc 50 mg/m² devas ievadīšanas NALIRIFOX (ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatīna/5-FU/LV) shēmas sastāvā ir parādīti 7. tabulā.

7. tabula. Kopsavilkums par kopējā irinotekāna un kopējā SN-38 ģeometriski vidējo vērtību (ģeometrisko CV)

Sācumde va (mg/m ²)	Aprakstošie statistiskie rādītāji	Kopējais irinotekāns			Kopējais SN-38	
		C _{max} (μg/ml)	AUC _{SS} (dienā μg/ml)	t _{1/2} (dienā)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{SS} (dienā ng/ml)
50*	N	360	360	360	360	360
	Ģeometriski vidējā vērtība	25,1	37,8	1,93	2,09	12,1
	Ģeometriskais C V (%)	18,5	73,6	14	42,1	46,6
70**	N	116	116	116	116	116
	Ģeometriski vidējā vērtība	29,0	46,6	1,91	2,50	14,5
	Ģeometriskais C V (%)	17,6	60,3	8,4	57,3	45,0

AUC_{SS}: laukums zem koncentrācijas plazmā līknes līdzsvara stāvoklī divas nedēļas pēc kārtas

t_{1/2}: terminālais eliminācijas pusperiods

C_{max} = maksimālā koncentrācija plazmā

CV = variāciju koeficients

* ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatīns/5-FU/leikovorīns (pētījumā NAPOLI-3)

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

Izkliede

Liposomu irinotekāna tiešie mērījumi norāda, ka 95 % irinotekāna cirkulācijas laikā paliek iekapsulēti liposomās. Bezliposomu irinotekāns uzrāda spēcīgu izkliedi (138 l/m²). ONIVYDE pegylated liposomal izklijas tilpums ir 4 l (aprēķināts populācijas farmakokinētikas analīzē), kas liecina par to, ka ONIVYDE pegylated liposomal ir ievērojami piesaistīts šķidrumam asinsvados.

ONIVYDE pegylated liposomal saistīšanās ar plazmas proteīniem ir niecīga (<0,44 % no kopējā irinotekāna daudzuma ONIVYDE pegylated liposomal koncentrātā). Bezliposomu irinotekāna saistīšanās ar plazmas proteīniem ir mērena (30–68 %), bet SN-38 ir ļoti saistīts ar cilvēka plazmas proteīniem (aptuveni 95 %).

Biotransformācija

No liposomu iekapsulēšanas atbrīvota irinotekāna metaboliskais ceļš ir līdzīgs bezliposomu irinotekānam.

Irinotekāna metabolisko pārveidošanos par aktīvo metabolītu SN-38 veicina karboksilesterāzes enzīmi. *In vitro* pētījumi liecina, ka irinotekāns, SN-38 un vēl viens metabolīts aminopentāna

karboksilskābe (APC) neinhibīt citohromas P-450 izozīmus. Pēc tam metabolītu SN-38 galvenokārt konjugē enzīms UDP-glikuronoziltransferāze 1A1 (UGT1A1), lai izveidotu glikuronīda metabolītu. UGT1A1 aktivitāte ir pavājināta cilvēkiem ar ģenētiskiem polimorfismiem, kas izraisa enzīmu vājāku aktivitāti, piemēram, UGT1A1*28 polimorfismu. Populācijas farmakokinētikas analīzē nav atklāta nozīmīga saistība starp UGT1A1*28 polimorfismu (7/7 homozigotismu (8 %) salīdzinājumā ar 7/7 nehomozigotismu) un SN-38 klīrensu.

Eliminācija

ONIVYDE pegylated liposomal un bezliposomu irinotekāna izvadīšana cilvēkiem nav pilnībā izskaidrota.

Ar urīnu tiek izvadīti 11–20 % bezliposomu irinotekāna, <1 % metabolīta SN-38 un 3 % SN-38 glikuronīda. 48 stundu laikā pēc ne-liposomu irinotekāna ievadīšanas diviem pacientiem ar žulti un urīnu kopā tika izvadīti aptuveni no 25 % (100 mg/m²) līdz 50 % (300 mg/m²) irinotekāna un tā metabolītu (SN-38 un SN-38 glikuronīda).

Nieru darbības traucējumi

Speciāli farmakokinētiskie pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Nav konstatēts, ka kreatinīna klīrenss būtu nozīmīga kovariāta saistībā ar SN-38 klīrensu. Nav pietiekamu datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CL_{cr} <30 ml/min), lai izvērtētu iedarbību uz farmakokinētiku (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Speciāli farmakokinētiskie pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analīzē ir konstatēta saistība starp paaugstinātu bilirubīna līmeni un lēnāku SN-38 klīrensu. Bilirubīna līmenis 1,14 mg/dl (95. procentile kopējā populācijā) izraisa SN-38 AUC palielināšanos par 32 % salīdzinājumā ar bilirubīna līmeņa mediānu 0,44 mg/dl (no 1055 modeļi vērtētajiem pacientiem 54 pacientiem bilirubīna līmenis bija ≥ 1,14 mg/dl). Datu par pacientiem, kuriem bilirubīna līmenis ir > 2,8 mg/dl, nav. Paaugstināta ALAT/ASAT koncentrācija neietekmēja kopējo SN-38 koncentrāciju. Nav pieejami dati par pacientiem, kuriem kopējā bilirubīna koncentrācija bija vairāk nekā 2 reizes lielāka par NAR.

Citas īpašas populācijas

Vecums un dzimums

Populācijas farmakokinētiskā analīze pacientiem vecumā no 20 līdz 87 gadiem, no kuriem 11 % pacientu iepriekš notikušajos pētījumos un 6,9 % pacientu pētījumā NAPOLI-3 bija vecumā no 75 gadiem, liecina, ka vecumam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz irinotekāna un SN-38 iedarbību.

Populācijas farmakokinētikas analīzē konstatēts, ka dzimums ir nozīmīga kovariāta, jo sievietēm ir par 28 % lielāks irinotekāna AUC un klīniski nozīmīgi (par 32 %) lielāks SN-38 AUC, ja tas nav koriģēts pēc citām kovariātām.

Etniskā izcelsme

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka aziātu izcelsmes dalībniekiem irinotekāna AUC ir par 32 % mazāks nekā citu rasu pārstāvjiem, un šī atšķirība ir klīniski nozīmīga.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

NAPOLI-3:

Ekspozīcijas-drošuma analīzē, galveno uzmanību pievēršot datiem par 360 pētījumā NAPOLI-3 iekļautajām pētāmajām personām, kuru ārstēšanai tika izmantota ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² 5-FU, LV un oksaliplatīna kombinācija, 3. pakāpes vai smagākas caurejas un 3. pakāpes

vai smagākas neitropēnijas iespējamība palielinājās, palielinoties gan irinotekāna, gan SN-38 ekspozīcijai. Statistiski nozīmīga ekspozīcijas un efektivitātes saistība nav novērota.

NAPOLI-1:

Kopējā analīzē 353 pacientiem augstāka SN-38 C_{max} koncentrācija plazmā tika saistīta ar lielāku neitropēnijas iespējamību, bet augstāka kopējā irinotekāna C_{max} koncentrācija plazmā tika saistīta ar lielāku caurejas iespējamību.

Pētījumā NAPOLI-1 kopējā irinotekāna un SN-38 augstāka koncentrācija plazmā pacientiem ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV terapijas grupā tika saistīta ar lielāku OS un PFS, kā arī ar ātrāku OAR (objektīvo atbildes reakciju).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vienreizējas devas un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pelēm, žurkām un suņiem toksicitātes mērķa orgāni bija kuņģa-zarnu trakts un hematoloģiskā sistēma. Blakusparādību nopietnība bija atkarīga no devas un atgriezeniska. Deva, pie kuras žurkām un suņiem nenovēroja nevēlamas blakusparādības (NOAEL) pēc 90 minūšu ilgās ONIVYDE pegylated liposomal intravenozās infūzijas ievadīšanas reizi 3 nedēļās 18 nedēļu ilgā periodā, bija 155 mg/m².

Drošuma farmakoloģiskajos pētījumos ar suņiem ONIVYDE pegylated liposomal neietekmēja kardiovaskulāros, hemodinamiskos, elektrokardiogrāfijas un elpošanas rādītājus, lietojot devas līdz 18 mg/kg vai 360 mg/m². Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām netika novērota ar CNS saistīta toksicitāte.

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Ar ONIVYDE pegylated liposomal nav veikti genotoksicitātes pētījumi. Bezliposomu irinotekāns un SN-38 bija genotoksiski *in vitro* hromosomu aberācijas testā ar CHO šūnām, kā arī *in vivo* mikrokodolu testā ar pelēm. Tomēr citos pētījumos ar irinotekānu Eimsa testā mutagēna iedarbība netika konstatēta.

Ar ONIVYDE pegylated liposomal nav veikti kancerogenitātes pētījumi. Bezliposomu irinotekāna pētījumā ar žurkām, kas 13 nedēļas vienu reizi nedēļā saņēma maksimālo devu 150 mg/m², 91 dienu pēc terapijas beigām netika ziņots par audzējiem, kas būtu saistīti ar terapiju. Šādos apstākļos tika novērota nozīmīga lineāra tendence saistībā ar devu attiecībā uz apvienotiem dzemdes saites endometrija stromas polipu un endometrija stromas sarkomas gadījumiem. Darbības mehānisma dēļ tiek uzskatīts, ka irinotekāns ir potenciāli kancerogēns.

Reproduktīvā toksicitāte

Ar ONIVYDE pegylated liposomal nav veikti pētījumi par reproduktīvo vai attīstības toksicitāti. Bezliposomu irinotekāns bija teratogēns žurkām un trušiem pie devām, kas bija mazākas par cilvēka terapeitiskajām devām. Žurku mazuļiem, kas piedzima ārstētiem dzīvniekiem un kam bija ārējas anomālijas, bija pazemināta fertilitāte. Tas netika novērots morfoloģiski normāliem mazuļiem. Grūsnām žurkām samazinājās placentas masa, bet pēcnācējiem samazinājās augļa dzīvotspēja un pastiprinājās anomālijas uzvedībā.

Bezliposomu irinotekāns, lietojot vairākas devas dienā — attiecīgi 20 mg/kg un 0,4 mg/kg, gan žurkām, gan suņiem izraisīja vīrišķo dzimumorgānu atrofiju. Šīs blakusparādības bija atgriezeniskas pēc terapijas pārtraukšanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Liposomas veidojoši lipīdi

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

Holesterolis

N-(karbonil-metoksipoliētilēnglikola-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamīns (MPEG-2000-DSPE)

Citas palīgvielas

Saharozes oktasulfāts

2- [4- (2-hidroksietil)piperazīna-1-il] etānsulfonskābe (HEPES buferšķīdums)

Nātrija hlorīds

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

ONIVYDE pegylated liposomal nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Pēc atšķaidīšanas

Atšķaidītās dispersijas infūzijām ķīmiskā un fizikālā stabilitāte tiek saglabāta ne ilgāk kā 6 stundas 15–25°C temperatūrā vai ne ilgāk kā 24 stundas ledusskapī (2–8°C temperatūrā).

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par pagatavotās dispersijas uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I tipa stikla flakons ar hlorbutilgumijas aizbāzni pelēkā krāsā un noņemamu alumīnija vāciņu; satur 10 ml koncentrāta.

Katrā kastītē ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

ONIVYDE pegylated liposomal ir citotoksiskas zāles, tādēļ, rīkojoties ar tām, jāievēro piesardzība. Rīkojoties ar ONIVYDE pegylated liposomal un ievadot to, ieteicams izmantot cimdus, aizsargbrilles un aizsargapģērbu. Ja dispersija saskaras ar ādu, tā ir nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja dispersija saskaras ar gļotādu, tā ir rūpīgi jānoskalo ar ūdeni. Darbinieces, kurām iestājusies grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar ONIVYDE pegylated liposomal jo zāles ir citotoksiskas.

Dispersijas pagatavošana un ievadīšana

ONIVYDE pegylated liposomal tiek piegādāts kā sterila liposomu dispersija 4,3 mg/ml koncentrācijā un pirms ievadīšanas ir jāatšķaida, izmantojot adatu, kas nav lielāka par 21-G izmēru. Atšķaidiet ar 5 % glikozes šķīdumu injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, lai pagatavotu dispersiju ar piemērotu ONIVYDE pegylated liposomal devu atšķaidītā kopējā tilpumā 500 ml. Samaisiet atšķaidīto dispersiju, lēni sagāžot. Atšķaidītā dispersija ir dzidra līdz viegli baltai, līdz viegli opalescējošai un bez redzamām daļiņām.

Pirmās līnijas terapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir metastātiska aizkuņģa dziedzera adenokarcinoma, ONIVYDE pegylated liposomal jāievada pirms oksaliplatīna, un pēc tam secīgi jāievada LV un 5-FU. Metastātiskas aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem slimība ir progresējusi pēc terapijas uz gemcitabīna bāzes, ONIVYDE pegylated liposomal ir jāievada pirms LV, pēc tam jāievada 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal nedrīkst ievadīt kā bolus injekciju vai kā neatšķaidītu dispersiju.

Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptiskas metodes. ONIVYDE pegylated liposomal ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Jāievēro piesardzība, lai nepieļautu ekstravazāciju, un infūzijas vieta jānovēro, vai nerodas iekaisuma pazīmes. Ja tiek pieļauta ekstravazācija, ieteicams skalot vietu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām un/vai sterilu ūdeni, kā arī uzlikt ledus kompreses.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1130/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmais reģistrācijas datums: 2016. gada 14. oktobris.
Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2021. gada 16. jūlijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Francija

Drukātajā zāļu lietošanas instrukcijā jābūt norādītam ražotāja nosaukumam un adresei, kas atbildīgs par attiecīgās sērijas izlaišanu.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrāts dispersijas infūziju pagatavošanai
Irinotecan

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viens flakons ar 10 ml koncentrāta satur 43 mg bezūdens irinotekāna brīvās bāzes (irinotekāna saharozes oktasulfāta sāls veidā pegilētu liposomu preparātā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

DSPC

Holesterīns

MPEG-2000-DSPE

Saharozes oktasulfāts

HEPES buferšķīdums

Nātrija hlorīds

Ūdens injekcijām

Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts dispersijas infūziju pagatavošanai.
43 mg/10 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Onivyde pegylated liposomal (irinotekāns) nav līdzvērtīgs bezliposomu preparātam. To nedrīkst aizstāt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Citotoksisks: rīkoties piesardzīgi un iznīcināt atbilstoši īpašiem norādījumiem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1130/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrāts dispersijas infūziju pagatavošanai
Irinotecan
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

43 mg/10 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrāts dispersijas infūziju pagatavošanai Irinotecan

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ONIVYDE pegylated liposomal, un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ONIVYDE pegylated liposomal lietošanas
3. Kā lietot ONIVYDE pegylated liposomal
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ONIVYDE pegylated liposomal
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ONIVYDE pegylated liposomal un kādam nolūkam to lieto

Kas ir ONIVYDE pegylated liposomal un kā tas darbojas

ONIVYDE pegylated liposomal ir zāles pret vēzi, kas satur aktīvo vielu irinotekānu. Šī aktīvā viela tiek glabāta sīkās lipīdu (tauku) daļiņās, ko dēvē par liposomām.

Irinotekāns pieder pretvēža zāļu grupai, kuras nosaukums ir “topoizomerāzes inhibitori”. Tas bloķē enzīmu ar nosaukumu topoizomerāze I, kas ir iesaistīts DNS šūnu dalīšanās. Tādējādi tiek novērsta vēža šūnu vairošanās un augšana, turklāt ar laiku tās iznīkst.

Liposomām ir jāuzkrājas audzējā un laika gaitā lēnām jāizdala zāles, tādējādi iedarbība ir ilgāka.

Kādam nolūkam ONIVYDE pegylated liposomal lieto

ONIVYDE pegylated liposomal tiek lietots, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi (aizkuņģa dziedzera vēzis, kas ir jau izplatījies citur ķermenī), kuriem vēzis iepriekš nav ārstēts vai kuriem iepriekš vēzis tika ārstēts ar zālēm, kuru nosaukums ir gemcitabīns.

Pacientiem, kuriem vēzis iepriekš nav ārstēts, ONIVYDE pegylated liposomal tiek lietots kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, kuru nosaukums ir oksaliplatīns, 5-fluoruracils un leukovorīns.

Pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar gemcitabīnu, ONIVYDE pegylated liposomal tiek lietots kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, kuru nosaukums ir 5-fluoruracils un leukovorīns.

Ja Jums ir jautājumi par to, kā ONIVYDE pegylated liposomal darbojas vai kāpēc šīs zāles tika jums izrakstītas, jautājiēt ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms ONIVYDE pegylated liposomal lietošanas

Rūpīgi ievērojiet ārsta sniegtos norādījumus. Tie var atšķirties no vispārīgās informācijas šajā instrukcijā.

Nelietojiet ONIVYDE pegylated liposomal šādos gadījumos

- ja Jums anamnēzē ir smaga alerģija pret irinotekānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ONIVYDE pegylated liposomal saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums ir bijuši aknu darbības traucējumi vai dzelte;
- ja Jums ir bijusi plaušu slimība vai iepriekš esat saņēmis zāles (koloniju stimulējoši faktori) asins ainas uzlabošanai, kā arī ir veikta apstarošanas terapija;
- ja lietojat citas zāles (skatiet sadaļu “Citas zāles un ONIVYDE pegylated liposomal”);
- ja plānojat vakcinēties, jo ķīmijterapijas laikā nedrīkst saņemt lielu daļu vakcināciju;
- ja Jums ir diēta ar samazinātu nātrija daudzumu, jo šīs zāles satur nātriju.

ONIVYDE pegylated liposomal terapijas laikā nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja infūzijas laikā vai neilgi pēc infūzijas novērojat pēkšņu elpas trūkumu, pietūkumu, galvassāpes, izsitumus uz ādas vai nātreni (niezošus izsitumus ar sarkaniem uztūkumiem uz ādas, kas parādās pēkšņi), niezi, pietūkumu ap acīm, spiediena sajūtu krūtīs vai rīklē;
- ja rodas drudzis, drebuļi vai citi infekcijas simptomi;
- ja sākas caureja ar biežu vēdera izeju un to nevar kontrolēt 12–24 stundas pēc terapijas (skatīt tālāk);
- ja rodas elpas trūkums vai klepus;
- ja Jums ir asins recekļa pazīmes vai simptomi, kuri izpaužas kā pēkšņas sāpes un tūska kājā vai rokā, pēkšņs klepus, sāpes krūtīs vai apgrūtināta elpošana.

Kā rīkoties caurejas gadījumā

Tiklīdz tiek novērota šķidra vēdera izeja, sāciet dzert daudz rehidratācijai paredzēta šķidruma (piem., ūdeni, gāzētu ūdeni, gāzētos dzērienus, zupu), lai ķermenis nezaudētu pārāk daudz šķidruma un sāļu. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai saņemtu piemērotu ārstēšanu. Iespējams, ārsts izrakstīs zāles, kas satur loperamīdu, lai Jūs sāktu ārstēties mājās, taču šīs zāles nedrīkst lietot ilgāk par 48 secīgām stundām. Ja vēdera izeja ilgstoši ir šķidra, sazinieties ar ārstu.

Asins analīzes un medicīniskie izmeklējumi

Pirms ONIVYDE pegylated liposomal terapijas sākšanas ārsts veiks asins analīzes (vai citus medicīniskos izmeklējumus), lai noteiktu Jums vispiemērotāko sākumdevu.

Terapijas laikā būs jāveic asins vai citas analīzes, lai ārsts varētu uzraudzīt asins ainu un novērtēt, kā Jūs reaģējat uz ārstēšanu. Iespējams, ārstam būs jākorrigē deva vai Jūsu ārstēšana.

Bērni un pusaudži

ONIVYDE pegylated liposomal lietošana nav ieteicama pusaudžiem un bērniem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un ONIVYDE pegylated liposomal

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši svarīgi ir informēt ārstu, ja iepriekš jebkādā formā esat saņēmis irinotekānu.

ONIVYDE pegylated liposomal nedrīkst lietot citu irinotekānu saturošu zāļu vietā, jo šī viela darbojas atšķirīgi, kad tā ir ietverta liposomās un kad tiek ievadīta nemainītā formā.

Pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums jau tiek veikta vai nesen bijusi ķīmijterapija un/vai staru terapija, vai ārstēšana ar pretsēnīšu zālēm flucitozīnu.

Tāpat īpaši svarīgi ir informēt ārstu, ja lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm, jo tās samazina irinotekāna līmeni ķermenī:

- fenitoīns, fenobarbitāls vai karbamazepīns (zāles krampju un lēkmju ārstēšanai);
- rifampicīns, rifabutīns (zāles tuberkulozes ārstēšanai);
- asinszāle (zāles uz augu bāzes depresijas un nomākta garastāvokļa ārstēšanai);

Īpaši svarīgi ir informēt ārstu, ja lietojat arī kādas no tālāk norādītajām zālēm, jo tās palielina irinotekāna līmeni ķermenī:

- ketokonazols, itrakonazols vai vorikonazols (zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai);
- klaritromicīns (antibiotikas bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- indinavīrs, lopinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs, atazanavīrs (zāles pret HIV infekciju);
- regorafenibs (zāles noteiktu vēža formu ārstēšanai)
- telaprevīrs (zāles aknu slimības (C hepatīta) ārstēšanai);
- nefazodons (zāles depresijas, nomākta garastāvokļa ārstēšanai);
- gemfibrozils (zāles, lai novērstu paaugstinātu tauku līmeni asinīs).

ONIVYDE pegylated liposomal kopā ar uzturu un dzīrienu

ONIVYDE pegylated liposomal terapijas laikā neēdiet greipfrūtus un nedzeriet greipfrūtu sulu, jo šie produkti var palielināt irinotekāna līmeni ķermenī.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece, Jūs nedrīkstat lietot ONIVYDE pegylated liposomal, jo šīs zāles var kaitēt bērnam. Informējiet ārstu, ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība. Ja plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu. Ja lietojat ONIVYDE pegylated liposomal Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti vienu mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu par šo zāļu iespējamo risku un iespējām saglabāt Jūsu spēju radīt bērnus.

ONIVYDE pegylated liposomal terapijas laikā un septiņus mēnešus pēc terapijas izvēlieties efektīvu kontracepcijas metodi, kas Jums būtu vispiemērotākā, lai šajā laika periodā neiestātos grūtniecība. ONIVYDE pegylated liposomal terapijas laikā un 4 mēnešus pēc tās vīriešiem ir jālieto prezervatīvi.

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti. Ja barojat bērnu ar krūti, Jūs nedrīkstat lietot ONIVYDE pegylated liposomal jo šīs zāles var kaitēt bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

ONIVYDE pegylated liposomal var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (jo, lietojot ONIVYDE pegylated liposomal iespējams, jutīsieties miegains, apreibis vai noguris). Ja jūtaties miegains, apreibis vai noguris, nevadiet transportlīdzekļus, neapkalpoiet mehānismus un neveiciet citas darbības, kur nepieciešama nedalīta uzmanība.

ONIVYDE pegylated liposomal satur nātriju

Šīs zāles satur 33,1 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 1,65% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot ONIVYDE pegylated liposomal

ONIVYDE pegylated liposomal drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti, kuri ir apmācīti ievadīt pretvēža zāles.

Rūpīgi ievērojiet ārsta vai medmāsas sniegtos norādījumus.

Ārsts noteiks Jums nepieciešamo devu.

ONIVYDE pegylated liposomal tiek ievadīts vēnā pilinot (infūzijas veidā), kas ilgst vismaz 90 minūtes, un zāles šādi ir jāievada kā viena deva.

Ja Jums vēzis iepriekš nav ārstēts, pēc ONIVYDE pegylated liposomal ievadīšanas Jums tiks ievadītas trīs citas zāles – oksaliplatīns, leukovorīns un 5-fluoruracils.

Ja Jums vēzis iepriekš ir ārstēts ar zālēm, kas tiek sauktas par gemcitabīnu, pēc ONIVYDE pegylated liposomal ievadīšanas Jums tiks ievadītas vēl divas citas zāles — leukovorīns un 5-fluoruracils.

Terapija tiks atkārtota ik pēc divām nedēļām.

Konkrētos gadījumos var būt nepieciešamas mazākas devas vai ilgāks dozēšanas intervāls.

Iespējams, pirms ārstēšanas Jūs saņemsiet zāles pret sliktu dūšu un vemšanu. Ja iepriekšējās ārstēšanas reizēs ar ONIVYDE pegylated liposomal Jūs novērojāt svīšanu, vēdera krampjus un siekalu pastiprinātu izdalīšanos vienlaikus ar agrīnu biežu un šķidru vēdera izeju, iespējams, pirms ONIVYDE pegylated liposomal ievadīšanas saņemsiet papildu zāles, lai novērstu vai mazinātu šos simptomus nākamajos terapijas ciklos.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ir svarīgi zināt, kādas ir šīs iespējamās blakusparādības.

Ārsts var izrakstīt arī citas zāles, lai mazinātu blakusparādības.

Ja Jums rodas kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu:

- ja infūzijas laikā vai neilgi pēc infūzijas novērojat zemādas pietūkumu (angioedēma) un/vai iespējamās anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas simptomus, piemēram, pēkšņu elpas trūkumu, pietvīkumu, sliktu dūšu, galvassāpes, izsitumus uz ādas vai nātreni (niezošus izsitumus ar sarkaniem uztūkumiem uz ādas, kas parādās pēkšņi), niezi, pietūkumu ap acīm, spiediena sajūtu krūtīs vai rīklē. Smagas alerģiskas reakcijas var būt dzīvībai bīstamas. Iespējams, infūzija būs jāaptur un būs jāārstē vai jānovēro blakusparādības;
- ja rodas drudzis, drebuļi un infekcijas pazīmes (ārstēšana var būt nepieciešama nekavējoties);
- ja Jums ir smaga, ilgstoša caureja (šķidra un bieža vēdera izeja) — skatīt 2. punktu.

Var rasties citas tālāk norādītās blakusparādības:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 pacientu no 10)

Laboratorisko analīžu rezultātu izmaiņas

- Zems balto asinsķermenīšu līmenis (neitropēnija un leukopēnija), zems sarkano asinsķermenīšu līmenis (anēmija)
- Zems trombocītu līmenis (trombocitopēnija)
- Zems sāļu, piemēram, kālija vai magnija, līmenis organismā

Kuņģa un zarnu trakts

- Caureja (šķidra un bieža vēdera izeja)
- Slikta dūša un vemšana
- Sāpes vēderā vai zarnu apvidū
- Jēlums mutē
- Gremošanas sistēmas iekšējā pārklājuma sāpīgums un pietūkums (gļotādas iekaisums)

Vispārīgi

- Ķermeņa masas samazināšanās
- Apetītes zudums

- Ķermeņa šķidruma zudums (dehidratācija)
- Noguruma sajūta un vispārējs vājums
- Šķidruma patoloģiska uzkrāšanās organismā, kuras dēļ rodas skarto audu pietūkums (tūska)
- Drudzis

Āda

- Netipiska matu izkrišana

Nervu sistēma

- Reibonis
- Roku un kāju nervu bojājumi, kas izraisa sāpes vai nejutīgumu vai dedzināšanas un tirpšanas sajūtu (perifēra neiropātija)
- Parestēzija, kas rada nejutīguma, tirpšanas un durstīšanas sajūtu
- Nepatīkama garša mutē

Bieži (var ietekmēt līdz 1 pacientam no 10)

Laboratorisko analīžu rezultātu izmaiņas

- Zems noteikta apakštipa balto asinsķermenīšu, ko sauc par limfocītiem un kam ir imūnsistēmai būtiska funkcija, līmenis asinīs (limfopēnija)
- Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija)
- Patoloģiski zems albumīna (organisma galvenās olbaltumvielas) līmenis
- Veicot laboratoriskas asins analīzes, atklāts paaugstināts aknu enzīmu (alanīnaminotransferāzes, aspartāminotransferāzes vai gamma glutamīltransferāzes) līmenis
- Augsts sārmainās fosfatāzes (proteīna, kas organismā palīdz notikt specifiskiem ķīmiskiem procesiem un ir daudzās ķermeņa daļās) līmenis asinīs. Augsts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs var būt aknu vai kaulaudu patoloģiju pazīme
- Bilirubīna (oranži dzeltens pigments – sarkano asinsķermenīšu dabiskās noārdīšanās atkritumprodukta) līmeņa paaugstināšanās, kas atklāta citos laboratoriskajos aknu funkcijas izmeklējumos
- Citu ar asinsreces sistēmas darbību saistītu laboratorisko rādītāju vērtību palielināšanās (palielināts starptautiskais standartizētais koeficients)
- Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (liecina par nieru darbības traucējumiem)

Kuņģa un zarnu trakts

- Kuņģa un zarnu trakta iekaisums (gastroenterīts)
- Zarnu iekaisums (kolīts), zarnu iekaisums, kas izraisa caureju (enterokolīts), gāzu uzkrāšanās, vēdera pūšanās
- Gremošanas traucējumi
- Aizcietējums
- Slimība, kad kuņģa skābe nokļūst barības vadā (gastroezofageālā atvēršanas slimība)
- Apgrūtināta rīšana (disfāģija)
- Hemoroīdi
- Mutes sausums

Vispārīgi

- Drebuļi
- Bezmiegs
- Patoloģiska reakcija uz infūziju ar tādiem simptomiem kā elpas trūkums, pietvīkums, galvassāpes un spiediena sajūta krūtīs vai rīklē
- Ātra sirdsdarbība
- Redzes miglošanās
- Galvassāpes

Āda

- Nieze
- Ādas sausums
- Ādas izsitumi
- Plaukstu un pēdu sindroms – plaukstu un (vai) pēdu apakšpušu apsārtums, pietūkums un (vai) sāpes
- Tumšāki plankumi uz ādas (hiperpigmentācija)

Nervu sistēma

- Sindroms, kas tiek saukts par holīnērgisko sindromu un izraisa tādas reakcijas kā svīšana, siekalošanās un vēdergrauzes
- Toksicitāte, kas izraisa neiroloģiskus traucējumus
- Nepatīkamas un patoloģiskas sajūtas pēc pieskārieniem
- Trīce

Infekcijas

- Infekcijas, piemēram, mutes sēnīšu infekcijas (mutes kandidoze), drudzis vienlaikus ar mazu neitrofilo leukocītu skaitu (febrila neitropēnija) un ar zāļu ievadīšanu vēnā saistītas infekcijas
- Tāda potenciāli dzīvībai bīstama komplikācija kā visa organisma reakcija uz infekciju (septisks šoks)
- Plaušu infekcija (pneimonijs)
- Urīnceļu infekcija

Asinsvadi

- Zems asinsspiediens (hipotensija)
- Trombembolijas gadījumi, asins recekļu veidošanās asinsvados (vēnās vai artērijās) vai plaušu galvenās artērijas vai tās atzara aizsprostošanās (plaušu embolija) vai asins recekļa izraisīta citas asinsvadu sistēmas daļas aizsprostošanās (embolija)

Plaušas un elpceļi

- Balss izmaiņas, aizsmakums vai pārmērīgi sācoša balss
- Elpas trūkums
- Deguna un rīkles iekaisums
- Žagas
- Deguna asiņošana

Nieres

- Pēkšņi nieru darbības traucējumi, kas var izraisīt nieru darbības pasliktināšanos vai zudumu

Muskuļi

- Muskuļu vājums, muskuļu sāpes, patoloģiskas muskuļu kontrakcijas

Retāk (var ietekmēt līdz 1 pacientam no 100)

Laboratorisko analīžu rezultātu izmaiņas

- Zems visu asinsķermenīšu līmenis (pancitopēnija)
- Hemolītiskā anēmija – pārmērīga sarkano asinsķermenīšu noārdīšanās
- Palielināts monocītu (balto asinsķermenīšu apakštips) skaits, monocītu līmeņa paaugstināšanās asinīs
- Paaugstināts troponīna I (proteīna, kas liecina par sirds bojājumiem) līmenis asinīs
- Pazemināts visu proteīnu līmenis, ar nieru vai aknu darbību vai uzsūkšanās traucējumiem saistīts pazemināts proteīnu līmenis asinīs
- Lēnāks kreatinīna nieru klīrenss vai lēnāks kreatinīna klīrenss, kas liecina par nieru darbības traucējumiem
- Pārmērīgs proteīnu daudzums urīnā
- Patoloģisks sāļu līmenis asinīs
- Zems hlora līmenis asinīs (hipohlorēmija)
- Augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas izraisa tādu simptomu kā īpaši sāpīgu locītavu iekaisumu (podagru)
- Augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija)
- Dzelzs deficīts asinīs

Kuņģa un zarnu trakts

- Barības vada iekaisums
- Taisnās zarnas (resnās zarnas beigu daļas) gļotādas iekaisums
- Kuņģi un zarnu traktu savienojošās daļas (divpadsmitpirkstu zarnas) aizsprostojums
- Patoloģiskas barības vada (caurules, kas muti savieno ar kuņģi) muskuļu kontrakcijas
- Zarnu trakta muskulatūras kustību apstāšanās (paralītisks ileuss)
- Vēdera izejas kontroles trūkums (anāla nesaturēšana), anālās atveres plīsumi, apgrūtināta defekācija (sāpes, apgrūtināta vai bloķēta defekācija)
- Asiņošana no anālās atveres (hematohezijs)
- Taisnās zarnas asiņošana

- Sāpīgas čūlas mutē (aftozas čūlas), patoloģiska un nepatīkama sajūta mutē, nejutīguma, tirpšanas un durstīšanas sajūta mutē, mutes kaktiņu iekaisums (krokas mutes kaktiņos), mutes dobuma audu bojāeja vai erozija (čūlas mutē)
- Mēles patoloģijas
- Zobu kariess, smaganu patoloģijas, pastiprināta zobu jutīguma sajūta, nopietns smaganu iekaisums
- Kuņģa patoloģijas, kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts)
- Atraugas
- Divertikulīts (zarnu trakta slimība)

Vispārīgi

- Alerģiska reakcija uz aktīvo vielu vai palīgvielām
- Acu kairinājums, redzes asuma samazināšanās, konjunktivīts, acu apsārtums un diskomforts
- Vertigo (griešanās sajūta)
- Slikta vispārējā pašsajūta (savārgums)
- Vispārējās fiziskās veselības pasliktināšanās
- Sarkans, sāpīgs un bieži pietūcis laukums kādā ķermeņa daļā (iekaisums)
- Viena vai vairāku orgānu vienlaicīga mazspēja
- Temperatūras sajūtas patoloģijas, ķermeņa temperatūra zem 35 °C (hipotermija)
- Lūpu un sejas pietūkums
- Gripai līdzīgi simptomi, piemēram, augsta temperatūra, rīkles iekaisums, iesnas, klepus un drebuļi
- Nepilnvērtīga uzturvielu uzsūkšanās
- Šķidruma aizture ap audzēju
- Pārmērīga svīšana
- Ekstremitāšu aukstums

Āda

- Nātrene (sarkani, pietūkuši izsitumi)
- Toksicitātes izraisītas nagu patoloģijas, nagu plātņu krāsas izmaiņas
- Ādas bojājumi, ādas apsārtums (eritēma), ādas sausums, ādas jutīgums
- Izsitumi un pūslīšiem līdzīgi, ar strutām pildīti ādas bojājumi (pustulozi izsitumi)
- Ādas iekaisums ar pūšļu veidošanos (bulozs dermatīts)
- Ģeneralizēts eksfoliatīvs dermatīts, ādas zvīņošanās vai lobīšanās
- Petēhijas, sīki asiņu plankumi zem ādas un telangiektāzijas, redzamas sīkas sarkanas asinsvadu līnijas
- Iekaisīga slimība, kuras dēļ uz ādas rodas sarkani zvīņaini laukumi (psoriāze)
- Vulvas un maksts sausums

Nervu sistēma

- Krampji
- Asiņošana galvas smadzenēs (cerebrāla asiņošana), galvas smadzeņu daļas asinsapgādes blokādes izraisīts galvas smadzeņu apasiņošanas pārtraukums (išēmisks insults), īslaicīgs galvas smadzeņu apasiņošanas pārtraukums (tranzitora išēmijas lēkme)
- Ožas sajūtas zudums (anosmija), mēles garšas sajūtas zudums (ageizija)
- Nestabilitātes vai reiboņa sajūta (ķermeņa līdzsvara traucējumi)
- Pārmērīga miegainība
- Pieskārienu, sāpju un temperatūras sajūtas samazināšanās
- Kognitīvo funkciju un iemaņu vājināšanās (garīgo spēju traucējumi), neparasts enerģijas un apķērības trūkums (letarģija)
- Atmiņas traucējumi
- Nepārvarama pārejoša samaņas zuduma sajūta (stāvoklis pirms sinkopes) un ģībonis (sinkope)
- Apjukuma sajūta
- Neiroze (garīgi traucējumi kopā ar izteiktu trauksmi), depresija

Infekcijas

- Žultspūšļa un žultsvadu infekcijas izraisīts sistēmisks organisma iekaisums (biliāra sepse)
- Infekcijas izraisīts drudzis
- Baktēriju *Clostridium difficile* izraisīta infekcija
- Gļotādu (organisma dobumu pārklājuma) infekcijas
- Furunkuls – matu folikulu bakteriāla infekcija

- Balsenes infekcija (laringīts)
- Sinusīts (deguna blakusdobumu iekaisums)
- Zobu infekcija
- Sēnīšu izraisīta mutes infekcija
- *Herpes simplex*, vīrusu izraisīta mutes infekcija (piemēram, aukstumpumpas) vai dzimumorgānu infekcija
- Sēnīšu izraisīta vulvas un maksts infekcija
- Anāls abscess, anālās atveres tūska kopā ar strutu uzkrāšanos

Plaušas un elpceļi

- Samazināta skābekļa pieejamība organisma audiem vai pastiprināta skābekļa piegāde organisma audiem un orgāniem
- Klepus
- Deguna gļotādas iekaisums
- Visas plaušas vai tās daļas saplākšana (atelektāze)
- Plaušu iekaisums (pneimonīts, intersticiāla plaušu slimība)

Sāpes

- Sāpes, ar sirdi nesaistītas sāpes krūškurvī, sāpes padušu apvidū, locītavu sāpes, muguras sāpes, kaulu sāpes, sāpes ekstremitātēs, vairāku locītavu sāpes un iekaisums (poliartrīts), sāpes mutē un rīklē (orofaringeālas sāpes)
- Sāpes krūtīs
- Sāpes mutē (mutes parestēzija)
- Smaganu sāpes
- Sāpīga urinēšana

Sirds un asinsvadi

- Stenokardija – sāpes krūškurvī, žoklī un mugurā, ko rada fiziska slodze vai sirds apasiņošanas traucējumi
- Sirdslēkme
- Apgrūtināta sirdsdarbība, kas var būt strauja un neregulāra
- Sirds elektriskās aktivitātes patoloģijas, kas ietekmē sirds ritmu (pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā)
- Augsts asinsspiediens (hipertensija)
- Vēnu iekaisums (flebīts)
- Asiņu uzkrāšanās zem ādas (hematoma)

Aknas

- Žultsceļu iekaisums, ko parasti izraisa baktērijas (holangīts)
- Aknu iekaisums, ko izraisa reakcija uz noteiktām vielām
- Aizsprostojuma samazināta žults plūsma no aknām (holestāze)
- Aknu šūnu sabrukšana, aknu iekaisums kopā ar paaugstinātu transamināžu (aknās radušos vielu, kas raksturo aknu darbību) līmeni asinīs

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ONIVYDE pegylated liposomal

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un flakona pēc “Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Kad koncentrāts ir atšķaidīts infūzijām ar 5 % glikozes šķīdumu injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, dispersija ir jāizlieto pēc iespējas ātrāk, bet var tikt uzglabāts istabas temperatūrā (15–25°C) ne ilgāk kā 6 stundas. Atšķaidīto dispersiju infūzijām var uzglabāt ledusskapī (2–8°C) ne ilgāk kā 24 stundas pirms lietošanas. Zāles ir jāsargā no gaismas, un tās nedrīkst sasaldēt.

Neizmetiet šīs zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ONIVYDE pegylated liposomal satur

- Aktīvā viela ir irinotekāns. Viens flakons ar 10 ml koncentrāta satur 43 mg bezūdens irinotekāna brīvās bāzes (irinotekāna oktasaharozes sulfāta sāls veidā pegilētu liposomu preparātā).
- Citas sastāvdaļas ir: 1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfolīns (DSPC); holesterīns, N-(karbonil-metoksipolietilēnglikola-2000)-1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamīns (MPEG-2000-DSPE); saharozes oktasulfāts; 2- [4- (2-hidroksietil)piperazīna-1-il]etānsulfonskābe (HEPES buferšķīdums); nātrija hlorīds un ūdens injekcijām. Ja jums ir diēta ar samazinātu nātrija daudzumu, ņemiet vērā, ka ONIVYDE pegylated liposomal satur nātriju (skatīt 2. punktu).

ONIVYDE pegylated liposomal ārējais izskats un iepakojums

ONIVYDE pegylated liposomal tiek piegādāts kā balta vai viegli dzeltena, necaurspīdīga izotoniska liposomu dispersija stikla flakonā.

Viens iepakojums satur vienu flakonu ar 10 ml koncentrāta.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

Ražotājs

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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.
Tel: +39 (06) 669081

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741 741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Kā sagatavot un ievadīt ONIVYDE pegylated liposomal

- ONIVYDE pegylated liposomal tiek piegādāts kā sterila liposomu dispersija 4,3 mg/ml koncentrācijā un pirms ievadīšanas ir jāatšķaida, izmantojot adatu, kas nav lielāka par 21-G izmēru. Atšķaidiet ar 5 % glikozes šķīdumu injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, lai pagatavotu dispersiju ar piemērotu ONIVYDE pegylated liposomal devu atšķaidītā kopējā tilpumā 500 ml. Samaisiet atšķaidīto dispersiju, lēni sagāžot.
- Lietojot metastātiskas aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas pirmās līnijas terapijai, ONIVYDE pegylated liposomal jāievada pirms oksaliplatīna, un pēc tam secīgi jāievada leukovorīns un 5-fluoruracils.
- Lietojot metastātiskas aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas ārstēšanai pacientiem, kuriem slimība ir progresējusi pēc terapijas uz gemcitabīna bāzes, ONIVYDE pegylated liposomal ir jāievada pirms leukovorīna, pēc tam jāievada 5-fluoruracils.
- ONIVYDE pegylated liposomal nedrīkst ievadīt kā bolus injekciju vai kā neatšķaidītu dispersiju.
- Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptiskas metodes. ONIVYDE pegylated liposomal ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.
- No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto iespējami ātrāk pēc atšķaidīšanas. Atšķaidīto dispersiju infūzijām var uzglabāt istabas temperatūrā (15–25°C) ne ilgāk kā 6 stundas vai ledusskapī (2–8°C) ne ilgāk kā 24 stundas pirms lietošanas. Zāles ir jāsargā no gaismas, un tās nedrīkst sasaldēt.
- Jāievēro piesardzība, lai nepieļautu ekstravazāciju, un infūzijas vieta jānovēro, vai nerodas iekaisuma pazīmes. Ja tiek pieļauta ekstravazācija, ieteicams skalot vietu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām un/vai sterilu ūdeni, kā arī uzlikt ledus kompreses.

Kā rīkoties ar ONIVYDE pegylated liposomal un iznīcināt to

- ONIVYDE pegylated liposomal ir citotoksiskas zāles, tādēļ, rīkojoties ar tām, jāievēro piesardzība. Rīkojoties ar ONIVYDE pegylated liposomal un ievadot to, ieteicams izmantot cimdus, aizsargbrilles un aizsargapģērbu. Ja dispersija saskaras ar ādu, tā ir nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja dispersija saskaras ar gļotādu, tā ir rūpīgi jānoskalo ar ūdeni. Darbinieces, kurām iestājusies grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar ONIVYDE pegylated liposomal, jo zāles ir citotoksiskas.
- Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.