

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ONIVYDE pegylated liposomal 4.3 mg/mL konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed ta' 10 mL ta' konċentrat fih 43 mg bażi ħielsa anidra ta' irinotecan (bħala melħ ta' irinotecan sucrosofate f'formulazzjoni lipożomali pegilata).

Millilitru wiehed ta' konċentrat fih 4.3 mg bażi ħielsa anidra ta' irinotecan (bħala melħ ta' irinotecan sucrosofate f'formulazzjoni lipożomali pegilata).

Eċċipjent b'effett magħruf:

Millilitru wiehed ta' konċentrat fih 0.144 mmol (3.31 mg) ta' sodium.
Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni
Dispersjoni liposomal isotonika opaka bajda li tagħti ftit fl-isfar.
Il-konċentrat għandu pH ta' 7.2 u ożmolalità ta' 295 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ONIVYDE pegylated liposomal huwa indikat:

- flimkien ma' oxaliplatin, 5-fluorouracil (5-FU) u leucovorin (LV), għall-kura tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'adenokarcinoma metastatika tal-frixa,
- flimkien ma' 5-FU u LV, għall-kura ta' adenokarcinoma metastatika tal-frixa, f'pazjenti adulti li mxew 'il quddiem wara terapija bbażata fuq gemcitabine.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

ONIVYDE pegylated liposomal għandu jiġi preskritt u amministrat biss lill-pazjenti minn professjonisti fil-kura medika li huma esperjenzati fl-użu tat-terapija kontra l-kanċer.

ONIVYDE pegylated liposomal mhuwiex ekwivalenti għal formulazzjonijiet ta' irinotecan mhux lipożomali u dawn m'għandhomx jiġu sostitwiti ma' xulxin.

Pożoloġija

ONIVYDE pegylated liposomal ma għandux jingħata bħala medicina waħidha u għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew sakemm ma jibqax jiġi ttollerat mill-pazjent.

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' oxaliplatin, 5-fluorouracil u leucovorin

ONIVYDE pegylated liposomal, oxaliplatin, LV u 5-FU għandhom jingħataw b'mod sekwenzjali. Id-doża rakkomandata ta' ONIVYDE pegylated liposomal hija ta' 50 mg/m² ġol-vini għal 90 minuta, segwita minn oxaliplatin 60 mg/m² ġol-vini għal 120 minuta, segwita minn LV 400 mg/m² ġol-vini għal 30 minuta, segwita minn 5-FU 2,400 mg/m² ġol-vini għal 46 siegħa. Dan il-kors għandu jingħata kull ġimagħtejn.

Oxaliplatin jista' jitwaqqaf jekk ma jiġix ittollerat tajjeb u t-trattament b'ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV jista' jkompli.

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' ONIVYDE pegylated liposomal f'pazjenti magħrufa li huma omożigużi għall-allel UGT1A1*28 ma tinbidilx u tibqa' ta' 50 mg/m² mogħtija għol-vini għal 90 minuta (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil u leucovorin

ONIVYDE pegylated liposomal, leucovorin u 5-fluorouracil għandhom jingħataw b'mod sekwenzjali. Id-doża rakkomandata u l-kors ta' ONIVYDE pegylated liposomal huma 70 mg/m² għol-vini fuq perjodu ta' 90 minuta, segwiti minn LV 400 mg/m² għol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta, segwiti minn 5-FU 2,400 mg/m² għol-vini fuq perjodu ta' 46 siegħa, mogħtija kull ġimagħtejn.

Għandha tiġi kkunsidrata doża tal-bidu mnaqqsa ta' ONIVYDE pegylated liposomal ta' 50 mg/m² għal pazjenti magħrufa li huma omożigoti għall-allel UGT1A1*28 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Żieda fid-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 70 mg/m² għandha tiġi kkunsidrata jekk dan kien tollerat f'ċikli sussegwenti.

Premedikazzjoni

Huwa rakkomandat li l-pazjenti jirċievu premedikazzjoni b'doži standard ta' dexamethasone (jew korikosteroidi ekwivalenti) flimkien ma' antagonist 5 HT₃ (jew antiemetiċi ohrajn) mill-inqas 30 minuta qabel l-infużjoni ta' ONIVYDE pegylated liposomal.

Aġġustament tad-doża

Il-modifikazzjonijiet kollha tad-doża għandhom ikunu bbażati fuq l-aġħar tossiċità ta' qabel. Id-doża LV ma teħtieġx aġġustament.

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' oxaliplatin, 5-fluorouracil u leucovorin

Tabella 1: Modifikazzjonijiet rakkomandati tad-doża għal ONIVYDE pegylated liposomal + oxaliplatin/5-FU/LV

<i>Grad ta' tossiċità (valur) skont NCI CTCAE[†]</i>	<i>Aġġustamenti ta' ONIVYDE pegylated liposomal/Oxaliplatin/5-FU</i>	
Tossiċitajiet ematoloġiċi		
<u>Newtropenija</u>	M'għandux jinbada ċiklu ġdid ta' terapija sakemm l-għadd assolut tan-newtrofili jkun ta' $\geq 2,000/\text{mm}^3$ ($2 \times 10^9/\text{L}$)	
<i>Grad 3 jew Grade 4 (< 1,000 ċellula/m³) jew Deni newtropeniku</i>	<i>L-ewwel okkorrenza</i>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 80 % tad-doża inizjali Naqqas id-doża ta' oxaliplatin u 5-FU b'20 %
	<i>It-tieni okkorrenza</i>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 65 % tad-doża inizjali Naqqas id-doża ta' oxaliplatin u 5-FU bi 15 % addizzjonali
	<i>It-tielet okkorrenza</i>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 50 % tad-doża inizjali Naqqas id-doża ta' oxaliplatin u 5-FU bi 15 % addizzjonali
	<i>Ir-raba' okkorrenza</i>	Waqqaf il-kura
<u>Tromboċitopenija</u> <u>Lewkopenija</u>	M'għandux jinbada ċiklu ġdid ta' terapija sakemm l-għadd tal-plejtlits ikun ta' $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{L}$). Modifikazzjonijiet fid-doża għal lewkopenija u tromboċitopenija huma bbażati fuq gradazzjoni ta' tossiċità NCI CTCAE u huma l-istess bħal daww rakkomandati għal newtropenija hawn fuq.	

Grad ta' tossiċità (valur) skont NCI CTCAE [†]	Aġġustamenti ta' ONIVYDE pegylated liposomal/Oxaliplatin/5-FU	
Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi *		
Dijarea	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm id-dijarea titjeb għal ≤ Grad 1 (2-3 darbiet ta' ppurgar/kuljum aktar mill-frekwenza ta' qabel il-kura).	
Grad 2	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm id-dijarea titjeb għal ≤ Grad 1 (2-3 darbiet ta' ppurgar/kuljum aktar mill-frekwenza ta' qabel il-kura).	
Grad 3 jew 4	L-ewwel okkorrenza	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 80 % tad-doża inizjali Naqqas id-doża ta' oxaliplatin u 5-FU b'20 %
	It-tieni okkorrenza	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 65 % tad-doża inizjali Naqqas id-doża ta' oxaliplatin u 5-FU bi 15 % addizzjonali
	It-tielet okkorrenza	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 50 % tad-doża inizjali Naqqas id-doża ta' oxaliplatin u 5-FU bi 15 % addizzjonali
	Ir-raba' okkorrenza	Waqqaf il-kura
It-tossiċitajiet l-oħra kollha* Grad 3 jew 4	L-ewwel okkorrenza	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 80 % tad-doża inizjali Naqqas id-doża ta' oxaliplatin u 5-FU b'20 %
	It-tieni okkorrenza	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 65 % tad-doża inizjali Naqqas id-doża ta' oxaliplatin u 5-FU bi 15 % addizzjonali
	It-tielet okkorrenza	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 50 % tad-doża inizjali Naqqas id-doża ta' oxaliplatin u 5-FU bi 15 % addizzjonali
	Ir-raba' okkorrenza	Waqqaf il-kura
Għal dardir u rimettar ta' Grad ≥ 3	Naqqas id-doża biss jekk issehh minkejja terapija antiemetika ottimali	
Sindromu tal-idejn u tas-saqajn: Grad 3 jew 4	L-ewwel okkorrenza	Waqqaf il-kura
Tossiċità newroċebellari ta' kwalunkwe Grad jew tossiċità kardijaka ta' ≥ Grad 2	L-ewwel okkorrenza	Waqqaf il-kura
Reazzjoni anafilattika	L-ewwel okkorrenza	Waqqaf il-kura
Marda interstizjali tal-pulmun	L-ewwel okkorrenza	Waqqaf il-kura

* Teskludi astenija u anoressija;

[†] NCI CTCAE = Kriterji ta' Terminologija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi, il-verżjoni kurrenti

Il-pazjenti omożiġu għall-allel UGT1A1*28 għandhom jibdeu ONIVYDE pegylated liposomal bl-istess doża u għandhom japplikaw l-istess rekwiżiti tat-tnaqqis tad-doża.

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil u leucovorin

Għal pazjenti li jibdew il-kura b'50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal u ma jżidux id-doża għal 70 mg/m², l-ewwel tnaqqis fid-doża rakkomandat huwa ta' 43 mg/m² u t-tieni tnaqqis fid-doża huwa ta' 35 mg/m². Il-pazjenti li jehtiegu aktar tnaqqis fid-doża għandhom iwaqqfu l-kura.

Il-pazjenti li huma magħrufin li huma omożigużi għal UGT1A1*28 u mingħajr tossiċitajiet relatati mal-medicina matul l-ewwel ċiklu ta' terapija (doża mnaqqsa ta' 50 mg/m²), tista' tiżdidilhom id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal doża totali ta' 70 mg/m² f'ċikli sussegwenti abbażi tat-tolleranza individwali tal-pazjent.

Tabella 2: Modifikazzjonijiet rakkomandati tad-doża għal ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV għal tossiċitajiet ta' Grad 3-4 għal pazjenti mhumiex omożigużi għal UGT1A1*28

Grad ta' tossiċità (valur) skont NCI CTCAE¹	Aġġustament ta' ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (għal pazjenti mhux omożigużi għal UGT1A1*28)	
Tossiċitajiet ematoloġiċi		
<u>Newtropenija</u>	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm l-għadd assolut tan-newtrofili jkun ≥ 1,500 ċellula/mm ³	
Grad 3 jew Grade 4 (< 1,000 ċellula/mm³) jew <u>deni newtropeniku</u>	<i>L-ewwel okkorrenza</i>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 50 mg/m ² Naqqas id-doża ta' 5-FU b'25% (1,800 mg/m ²).
	<i>It-tieni okkorrenza</i>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 43 mg/m ² Naqqas id-doża ta' 5-FU b'25% addizzjonali (1,350 mg/m ²).
	<i>It-tielet okkorrenza</i>	Waqqaf il-kura
<u>Tromboċitopenija</u>	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm l-għadd tal-plejtlits ikun ≥ 100,000 plejtlit/mm ³	
<u>Lewkopenija</u>	Modifikazzjonijiet fid-doża għal lewkopenija u tromboċitopenija huma bbażati fuq gradazzjoni ta' tossiċità NCI CTCAE u huma l-istess bħal dawk rakkomandata għal newtropenija hawn fuq.	
Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi²		
<u>Dijarea</u>	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm id-dijarea ttrissolvi għal ≤ Grad 1 (2-3 darbiet ta' ppurgar/kuljum aktar mill-frekwenza ta' qabel il-kura).	
Grad 2	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm id-dijarea ttrissolvi għal ≤ Grad 1 (2-3 darbiet ta' ppurgar/kuljum aktar mill-frekwenza ta' qabel il-kura).	
Grad 3 jew 4	<i>L-ewwel okkorrenza</i>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 50 mg/m ² Naqqas id-doża ta' 5-FU b'25% (1,800 mg/m ²)
	<i>It-tieni okkorrenza</i>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 43 mg/m ² Naqqas id-doża ta' 5 FU b'25% addizzjonali (1,350 mg/m ²)
	<i>It-tielet okkorrenza</i>	Waqqaf il-kura
<u>Dardir/rimettar</u>	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm id-dardir/rimettar jirrisolvi għal ≤ Grad 1 jew għal-linja bażi	
Grad 3 jew 4(minkejja t-terapija antiemetika)	<i>L-ewwel okkorrenza</i>	Ottimizza t-terapija antiemetika Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 50 mg/m ²

Grad ta' tossicità (valur) skont NCI CTCAE¹	Aġġustament ta' ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (għal pazjenti mhux omożiġu għal UGT1A1*28)	
	It-tieni okkorrenza	Ottimizza t-terapija antiemetika Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 43 mg/m ²
	It-tielet okkorrenza	Waqqaf il-kura
Tossiċitajiet tal-fwied, tal-kliewi, respiratorji jew oħrajn² Grad 3 jew 4	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm ir-reazzjoni avversa ttrissolvi għal ≤ Grad 1	
	L-ewwel okkorrenza	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 50 mg/m ² Naqqas id-doża ta' 5-FU b'25% (1,800 mg/m ²)
	It-tieni okkorrenza	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 43 mg/m ² Naqqas id-doża ta' 5 FU b'25% addizzjonali (1,350 mg/m ²)
	It-tielet okkorrenza	Waqqaf il-kura
Reazzjoni anafilattika	L-ewwel okkorrenza	Waqqaf il-kura
Marda Interstizjali tal-Pulmun	L-ewwel okkorrenza	Waqqaf il-kura

¹ NCI CTCAE = (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer dwar Terminoloġija Komuni għal Reazzjonijiet Avversi, il-verżjoni kurrenti

² Huma esklużi l-astenja u l-anoressija; L-astenja u l-anoressija ta' Grad 3 m'għandhomx bżonn aġġustament fid-doża.

Tabella 3: Modifikazzjonijiet rakkomandati tad-doża għal ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV għal toossiċitajiet ta' Grad 3-4 f'pazjenti li huma omożiġu għal UGT1A1*28

Grad ta' tossicità (valur) skont NCI CTCAE¹	Aġġustament ta' ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (għal pazjenti li huma omożiġu għal UGT1A1*28 mingħajr zieda³ preċedenti għal 70 mg/m²)	
Reazzjonijiet avversi² Grad 3 jew 4	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm l-avveniment avvers jitjieb għal ≤ Grad 1.	
	L-ewwel okkorrenza	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 43 mg/m ² Modifikazzjoni fid-doża ta' 5-FU l-istess bħal f'Tabella 2
	It-tieni okkorrenza	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 35 mg/m ² Modifikazzjoni fid-doża ta' 5-FU l-istess bħal f'Tabella 2
	It-tielet okkorrenza	Waqqaf il-kura
Reazzjoni anafilattika	L-ewwel okkorrenza	Waqqaf il-kura
Marda Interstizjali tal-Pulmun	L-ewwel okkorrenza	Waqqaf il-kura

¹ NCI CTCAE = Kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer dwar Terminoloġija Komuni għal Reazzjonijiet Avversi, il-verżjoni kurrenti

² Huma esklużi l-astenja u l-anoressija; L-astenja u l-anoressija ta' Grad 3 m'għandhomx bżonn aġġustament fid-doża

³ F'każ ta' zieda fid-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 70 mg/m² jekk dan kien ittollerat f'ċikli sussegwenti, il-modifiki fid-doża rakkomandata għandhom isegwu lil Tabella 2.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Ma twettaq l-ebda studju ddedikat dwar l-indeboliment tal-fwied b'ONIVYDE pegylated liposomal. L-użu ta' ONIVYDE pegylated liposomal għandu jiġi evitat f'pazjenti b'bilirubina > 2.0 mg/dl, jew b'aspartate aminotransferase (AST) u b'alanine aminotransferase (ALT) > 2.5 darbiet iżjed mil-limitu normali (ULN) jew > 5 darbiet tal-ULN jekk ikun hemm preżenti metastasi tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

Ma twettaq l-ebda studju dedikat dwar l-indeboliment tal-kliewi b'ONIVYDE pegylated liposomal. L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment hafif sa moderat tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). ONIVYDE pegylated liposomal mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ($CL_{Cr} < 30$ mL/min).

Anzjani

Disgħa u erbgħin fil-mija (49.6 %) f'NAPOLI-3 u wieħed u erbgħin fil-mija (41 %) f'NAPOLI-1 tal-pazjenti kkurati b'ONIVYDE pegylated liposomal kellhom ≥ 65 sena. Mhux irrakkomandat aġġustament fid-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ONIVYDE pegylated liposomal fi tfal u adoloxxenti li għandhom ≤ 18 sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda dejta disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

ONIVYDE pegylated liposomal huwa għal użu għal ġol-vini. Il-konċentrat għandu jiġi dilwit qabel ma jingħata u għandu jingħata bħala infużjoni waħda ġol-vini fuq perjodu ta' 90 minuta. Għal aktar dettalji ara sezzjoni 6.6.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

ONIVYDE pegylated liposomal huwa prodott mediċinali ċitotossiku. Huwa rakkomandat l-użu ta' ingwanti, nuċċali u lbies protettiv meta ONIVYDE pegylated liposomal jiġi mmaniġġjat jew amministrat. Nisa tqal li jkun parti mill-istaff m'għandhomx jimmaniġġjaw ONIVYDE pegylated liposomal.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Passat ta' sensittività eċċessiva severa għal irinotecan jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

ONIVYDE pegylated liposomal huwa formulazzjoni lipożomali ta' irinotecan b'karatteristiċi farmakokinetiċi differenti meta mqabbel ma' irinotecan mhux lipożomali. Il-konċentrazzjoni tad-doża u s-saħħa huma differenti meta mqabbla ma' irinotecans mhux lipożomali.

ONIVYDE pegylated liposomal mhuwiex ekwivalenti għal formulazzjonijiet oħrajn ta' irinotecan mhux lipożomali u m'għandhomx jiġu sostitwiti ma' xulxin.

Fin-numru limitat ta' pazjenti b'esponiment minn qabel għal irinotecan mhux lipożomali, ma ntwera l-ebda benefiċċju ta' ONIVYDE pegylated liposomal.

Majelosoppressjoni/newtrogenija

Waqf il-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal huwa rakkomandat monitoraġġ tal-ġhadd sħiħ taċ-ċelluli tad-dem. Il-pazjenti għandhom ikunu konxji mir-riskju ta' newtrogenija u tas-sinifikat tad-deni Newtrogenija bid-deni (temperatura tal-ġisem ta' $> 38^{\circ}\text{C}$ u għadd tan-newtrofili ta' ≤ 1000 ċelluli/mm³) għandha tiġi kkurata b'urgenza fl-isptar b'antibijotiċi bi spettu wiesa' ġol-vini. Sepsis b'deni newtrogeniku u xokk settiku konsegwenti b'eżitu fatali ġew osservati f'pazjenti b'adenokarċinoma pankreatika metastatika kkurati b'ONIVYDE pegylated liposomal.

F'pazjenti li kellhom avvenimenti ematoloġiċi severi, huwa rakkomandat it-tnaqqis tad-doża jew it-twaqqif tal-kura (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti b'insuffiċjenza severa tal-mudullun m'għandhomx jiġu kkurati b'ONIVYDE pegylated liposomal.

Passat ta' radjazzjoni addominali preċedenti jżid ir-riskju ta' newtrogenija severa jew ta' newtrogenija bid-deni wara l-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-ġhadd tad-dem, u l-użu ta' fatturi ta' tkabbir tal-majelojdi għandu jiġi kkunsidrat għal pazjenti b'passat ta' radjazzjoni addominali. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela f'pazjenti li jkunu qed jirċievu amministrazzjoni fl-istess waqt ta' ONIVYDE pegylated liposomal mal-irradjazzjoni.

Il-pazjenti bi glukuronidazzjoni defiċjenti ta' bilirubina, bħal dawk bis-sindromu ta' Gilbert, jistgħu jkunu f'riskju ikbar ta' majelosoppressjoni meta jirċievu t-terapija b'ONIVYDE pegylated liposomal.

Effetti immunosoppressivi u tilqim

L-amministrazzjoni ta' tilqim ħaj jew ħaj attenwat f'pazjenti immunokompromessi bi prodotti mediċinali kimoterapewtiċi inkluż ONIVYDE pegylated liposomal tista' tirriżulta f'infezzjonijiet serji jew fatali; għalhekk il-vaċċinazzjoni b'tilqima ħajja għandha tiġi evitata. Jista' jiġi amministrat tilqim maqtul jew inattivat; madankollu, ir-rispons għal dan it-tilqim jista' jiġi mnaqqas.

Interazzjonijiet ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4

ONIVYDE pegylated liposomal m'għandux jingħata ma' indutturi qawwija tal-enzima CYP3A4 bħal antikonvulsanti (phenytoin, phenobarbital jew carbamazepine), rifampin, rifabutin u St. John's wort, ħlief jekk ma jkun hemm l-ebda alternattiva terapewtika. Id-doża tal-bidu xierqa għal pazjenti li jkunu qed jieħdu dawn l-antikonvulsanti jew indutturi qawwija oħra ma ġietx identifikata. Għandha tingħata kunsiderazzjoni biex jiġu sostitwiti terapiji li jinduċu mhux bl-enzimi mill-inqas ġimagħtejn qabel il-bidu tat-terapija b'ONIVYDE pegylated liposomal (ara sezzjoni 4.5).

Interazzjonijiet ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 jew inibituri qawwija ta' UGT1A1

ONIVYDE pegylated liposomal m'għandux jingħata ma' inibituri qawwija tal-enzima CYP3A4 (eż. meraq tal-grejpfrut, clarithromycin, indinavir, itraconazole, lopinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazole). L-inibituri qawwija ta' CYP3A4 għandhom jitwaqqfu mill-inqas ġimgha qabel ma tibda t-terapija b'ONIVYDE pegylated liposomal.

ONIVYDE pegylated liposomal m'għandux jingħata ma' inibituri qawwija ta' UGT1A1 (eż. atazanavir, gemfibrozil, indinavir) ħlief jekk ma jkun hemm l-ebda alternattiva terapewtika.

Dijarea

ONIVYDE pegylated liposomal jista' jikkawża dijarea severa u ta' periklu għall-ħajja. ONIVYDE pegylated liposomal ma għandux jingħata lil pazjenti b'ostruzzjoni tal-imsaren, u b'marda infjammatorja kronika tal-imsaren.

Id-dijarea tista' sseħħ kmieni (li tibda f' ≤ 24 siegħa wara li jinbeda ONIVYDE pegylated liposomal) jew tard (> 24 siegħa) (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti li jkollhom dijarea bikrija jew sintomi kolinerġiċi, atropine terapewtika jew profilattiku għandu jiġi kkunsidrat ħlief jekk ikun kontraindikant. Il-pazjenti għandhom ikunu konxji tar-riskju ta' dijarea li ddum ma sseħħ li tista' tkun debilitanti u, f'okkażjonijiet rari, ta' periklu għall-ħajja, peress li ppurgar persistenti artab jew mahlul jista' jirriżulta f'deidratazzjoni, żbilanċ fl-elettroliti, kolite, ulċerazzjoni gastrointestinali (GI), infezzjoni jew sepsis.

Hekk kif isehh l-ewwel ippurgar mahlul, il-pazjent għandu jibda jixrob ammonti kbar ta' likwidu li jkun fih l-elettroliti. Il-pazjenti għandu jkollhom loperamide (jew ekwivalenti) disponibbli fil-pront biex jibdeu il-kura għal dijarea li ddum ma ssehh. Loperamide għandu jinbada fl-ewwel okkorrenza ta' ppurgar iffurmat hażin jew mahlul jew, fl-iktar bidu bikri ta' ppurgar li jkun iktar frekwenti min-normali (massimu ta' 16 mg/jum). Loperamide għandu jingħata sakemm il-pazjent ikun mingħajr dijarea għal mill-inqas 12-il siegħa. Biex tgħin sabiex tiġi evitata dijarea severa, waqqaf il-prodotti kollha li fihom il-lattożju, żomm l-idratazzjoni u kul dieta b'ammont baxx ta' xaħam.

Jekk id-dijarea tippersisti waqt li l-pazjent ikun fuq loperamide għal iktar minn 24 siegħa, għandha tiġi kkunsidrata ż-żieda ta' appoġġ antibijotiku orali (eż. fluoroquinolone għal 7 ijiem). Loperamide m'għandux jintuża għal iktar minn 48 siegħa konsekuttivi minhabba r-riskju ta' ileus paralitiku. Jekk id-dijarea tippersisti għal iktar minn 48 siegħa, waqqaf loperamide, immonitorja u ssostitwixxi l-elettroliti fluwidi u kompli l-appoġġ antibijotiku sakemm is-sintomi li jakkumpanjaw jgħaddu għal kollox.

Ma għandux jinbada ċiklu ġdid ta' terapija sakemm id-dijarea titjieb għal $\leq$ Grad 1 (2-3 ippurgar/jum aktar mill-frekwenza qabel il-kura).

Wara dijarea ta' Grad 3 jew 4, id-doża sussegwenti ta' ONIVYDE pegylated liposomal għandha titnaqqas (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet kolinerġiċi

Dijarea li tibda kmieni tista' tkun akkumpanjata minn sintomi kolinerġiċi bħal rinite, salivazzjoni miżjuda, fwawar, dijaforesi, bradikardija, mijożi u iperperistalsi. F'każ ta' sintomi kolinerġiċi, għandha tingħata atropine.

Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva inkluż reazzjonijiet relatati ma' infużjoni akuta

Ir-reazzjonijiet ta' infużjoni li primarjament jikkonsistu f'raxx, urtikarja, edima periorbitali jew prurite ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal. Sehhew avvenimenti godda (kollha ta' grad 1 jew grad 2) generalment kmieni matul il-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal, b'2 pazjenti minn 10 biss li ġew innutati bl-avvenimenti wara l-ħames doża. Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, inkluża reazzjoni għall-infużjoni akuta, reazzjoni anafilattika/anafilattojde u anġioedima jistgħu jsehhu. ONIVYDE pegylated liposomal għandu jitwaqqaf fil-każ ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva severi (ara sezzjoni 4.2).

Proċedura ta' Whipple minn qabel

Il-pazjenti b'passat tal-proċedura ta' Whipple għandhom riskju ogħla ta' infezzjonijiet serji wara li jieħdu ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-FU u leucovorin. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' infezzjonijiet.

Disturbi vaskulari

ONIVYDE pegylated liposomal ġie assoċjat ma' avvenimenti tromboemboliċi bħal emboliżmu pulmonari, trombożi fil-vini u tromboemboliżmu fl-arterji. Għandha tinkiseb storja medika profonda sabiex jiġu identifikati pazjenti b'bosta fatturi ta' riskju minbarra n-neoplażmu sottostanti. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sinjali u s-sintomi tat-tromboemboliżmu u għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw lit-tabib jew lill-infermier tagħhom immedjatament jekk isehhu xi wieħed mit-tali sinjali jew sintomi.

Tossiċità pulmonari

Sehhew avvenimenti bħall-Marda Interstizjali tal-Pulmun (ILD) li wasslu għal imwiet f'pazjenti li kienu qed jirċievu irinotecan mhux lipożomali. Fl-istudju NAPOLI-3, il-pulmonite ġiet irrappurtata f'0.3 % tal-pazjenti li rċeew ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' oxaliplatin u 5-FU/LV. Fatturi ta' riskju jinkludu marda tal-pulmun eżistenti minn qabel, l-użu ta' prodotti mediċinali pnemmotossiċi, fatturi li jstimulaw il-kolonji, jew li tkun ġiet riċevuta qabel terapija ta' radjazzjoni. Il-pazjenti b'fatturi ta' riskju għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sintomi respiratorji qabel u

waqt it-terapija b'ONIVYDE pegylated liposomal. Għe osservat disinn retikulonodulari fuq X-rays tas-sider f'percentwal żgħir ta' pazjenti rreġistrati fi studju kliniku b'irinotecan. Qtugħ ta' nifs ġdid jew progressiv, sogħla, u deni għandhom iwasslu għall-interruzzjoni tal-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal, sakemm issir evalwazzjoni dijanjostika. ONIVYDE pegylated liposomal għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'dijanjosji kkonfermata ta' ILD (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'iperbilirubinemija kellhom konċentrazzjonijiet oġhla għal SN-38 totali (ara sezzjoni 5.2), u għalhekk ir-riskju ta' newtopenija jiżdied. Monitoraġġ regolari tal-għadd tad-demem shiħ għandu jitwettagħ f'pazjenti b'bilirubina totali ta' 1.0-2.0 mg/dl. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (bilirubina > darbtejn oġhla mil-limitu ta' fuq tan-normal [ULN]; transaminases > 5 darbiet ULN). Il-kawtela hi meħtieġa meta ONIVYDE pegylated liposomal jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali epatotossiċi oħrajn, speċjalment f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied li kien jeżisti minn qabel.

Pazjenti b'piż inqas milli suppost (indiċi tal-massa tal-ġisem ta' < 18.5 kg/m²)

F'NAPOLI-1, 5 mit-8 pazjenti b'piż inqas milli suppost, kellhom reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew 4, l-aktar majelosoppressjoni, filwaqt li 7 mit-8 pazjenti kienu jeħtieġu tibdil fid-doża bħal dewmien tad-doża, tnaqqis fid-doża jew twaqqif tad-doża. Għandu jkun hemm kawtela meta tuża ONIVYDE pegylated liposomal f'pazjenti b'indiċi tal-massa tal-ġisem ta' < 18.5 kg/m².

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 33.1 mg sodium għal kull kunjett, ekwivalenti għal 1.65 % tal-konsum massimu ta' kuljum rakkomandat mid-WHO ta' 2 g sodium għal adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' mediċina ma' ONIVYDE pegylated liposomal hija rreferenzjata mil-letteratura xjentifika ppubblikata għal irinotecan mhux lipożomali.

Interazzjoni li taffettwa l-użu ta' ONIVYDE pegylated liposomal

Indutturi qawwija ta' CYP3A4

Pazjenti li jkunu qed jirċievu irinotecan mhux lipożomali flimkien mal-antikonvulsanti phenytoin, phenobarbital jew carbamazepine li jinduċu l-enzima CYP3A4, naqqsu b'mod sostanzjali l-esponiment għal irinotecan (tnaqqis fl-AUC bi 12% b'St John's wort, 57% 79% b'phenytoin, phenobarbital, jew carbamazepine) u SN-38 (tnaqqis fl-AUC bi 42% b'St John's wort, 36%-92% b'phenytoin phenobarbital, jew carbamazepine). Għalhekk, l-għoti ta' ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4 jista' jnaqqas l-esponiment sistemiku ta' ONIVYDE pegylated liposomal.

Inibituri qawwija ta' CYP3A4 u inibituri ta' UGT1A1

Pazjenti li jkunu qed jirċievu irinotecan mhux lipożomali u ketoconazole, inibitur ta' CYP3A4 u UGT1A1, żiedu l-esponiment ta' SN-38 b'109%. Għalhekk, l-għoti ta' ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' inibituri oħrajn ta' CYP3A4 (eż. meraq tal-grejpfrut, clarithromycin, indinavir, itraconazole, lopinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazole) jista' jżid l-esponiment sistemiku ta' ONIVYDE pegylated liposomal. Skont l-interazzjoni tal-mediċina ta' irinotecan mhux lipożomali u ketoconazole, l-għoti ta' ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' inibituri oħrajn ta' UGT1A1 (eż. atazanavir, gemfibrozil, indinavir, regorafenib) jista' jżid ukoll l-esponiment sistemiku ta' ONIVYDE pegylated liposomal.

L-għoti flimkien ta' ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV ma' jibdix il-farmakokinetika ta' ONIVYDE pegylated liposomal skont l-analiżi faramkokinetika tal-popolazzjoni.

Agenti antineoplastici (inkluż flucytosine bħala promediċina għal 5-fluorouracil)
Effetti avversi ta' irinotecan, bħal majelosoppressjoni, jistgħu jiġu aggravati minn agenti antineoplastici oħra li għandhom profil ta' effetti avversi simili.

Ma hija magħrufa l-ebda interazzjoni ta' ONIVYDE pegylated liposomal ma' prodotti mediċinali oħrajn.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal / kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-t-trattament b'ONIVYDE pegylated liposomal u sa 7 xhur wara t-trattament. L-irġiel għandhom jużaw il-kondoms waqt il-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal u għal 4 xhur wara li din tintemm.

Tqala

M'hemm l-ebda dejta adegwata dwar l-użu ta' ONIVYDE pegylated liposomal f'nisa tqal. ONIVYDE pegylated liposomal jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila, peress li l-ingredjent ewlieni irinotecan intwera li huwa embrijotossiku u teratoġeniku fl-animali (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, skont ir-riżultati mill-istudji tal-animali u l-mekkaniżmu tal-azzjoni ta' irinotecan, ONIVYDE pegylated liposomal m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk dan ma jkunx meħtieġ b'mod ċar. Jekk ONIVYDE pegylated liposomal jintuża waqt it-tqala jew jekk il-pazjenta tinqabad tqila waqt li tkun qed jirċievi t-terapija, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk ONIVYDE pegylated liposomal jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji ta' ONIVYDE pegylated liposomal fi trabi li jkun qed jitreddgħu, ONIVYDE pegylated liposomal hu kontra-indikat waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Il-pazjenti m'għandhomx ireddgħu sa xahar wara l-aħħar doża.

Fertilità

M'hemmx dejta adegwata dwar l-impatt ta' ONIVYDE pegylated liposomal fuq il-fertilità tal-bniedem. Irinotecan mhux lipożomali ntweraw li jikkawża atrofiya tal-organi riproduttivi tal-irġiel u tan-nisa wara dożi multipli ta' irinotecan li ngħataw kuljum fl-animali (ara sezzjoni 5.3). Qabel il-bidu tal-ġhoti ta' ONIVYDE pegylated liposomal, ikkunsidra li tagħti pariri lill-pazjenti dwar il-preservazzjoni tal-gameti.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

ONIVYDE pegylated liposomal m'għandu effetti moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Waqt il-kura, il-pazjenti għandhom joqogħdu attenti meta jsuqu jew jużaw il-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' oxaliplatin, 5-fluorouracil u leucovorin (NALIRIFOX)
Ġew irrappurtati r-reazzjonijiet avversi li ġejjin, relatati mal-ġhoti ta' ONIVYDE pegylated liposomal, fi 370 pazjent ikkurati flimkien ma' oxaliplatin/5-FU/LV, li qabel ma kinux irċiew kimoterapija għal adenokarċinoma metastatika tal-frixa.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (inċidenza ta' $\geq 20\%$) kienu dijarea, dardir, rimettar, tnaqqis fl-aptit, għeja, astenija, newtropenija, għadd imnaqqas ta' newtrofili u anemija. Ir-reazzjonijiet avversi severi l-aktar komuni ($\geq 5\%$ ta' Grad 3 jew 4) kienu dijarea, dardir, rimettar, tnaqqis fl-aptit, għeja,

astenija, newtrogenija, tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili, anemija u ipokalemija. Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar komuni ($\geq 2\%$) kienu dijarea, dardir, rimettar u deidratazzjoni.

Ir-reazzjonijiet avversi osservati b'ONIVYDE pegylated liposomal li wasslu ghat-twaqqif permanenti tieghu sehhew f'9.5 % tal-pazjenti; ir-reazzjoni avversa l-aktar frekwenti li ririzultat fit-twaqqif kienet newtrogenija.

It-tnaqqis fid-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal minhabba avvenimenti avversi (irrispettivament mill-valutazzjoni tal-kawżalità), sehh fi 52.4 % tal-pazjenti; l-avvenimenti avversi l-aktar frekwenti li kienu jehtiegu tnaqqis fid-doża ($\geq 5\%$) kienu dijarea, dardir, newtrogenija u tnaqqis fl-ghadd tan-newtrofili.

ONIVYDE pegylated liposomal gie sospiż minhabba avvenimenti avversi (irrispettivament mill-valutazzjoni tal-kawżalità), f'1.9 % tal-pazjenti; l-avvenimenti avversi l-aktar frekwenti li kienu jehtiegu interruzzjoni kienu sensitività eċċessiva u reazzjonijiet relatati mal-infużjoni li sehhew f'0.5 % tal-pazjenti.

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil u leucovorin

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin, relatati mal-ghoti ta' ONIVYDE pegylated liposomal, ġew irrappurtati f'264 pazjent b'adenokarċinoma metastatika tal-frixa kkurati wara progressjoni tal-marda wara terapija bbażata fuq gemcitabine.

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni (incidenza $\geq 20\%$) ta' ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV kienu: dijarea, dardir, rimettar, nuqqas ta' aptit, newtrogenija, gheja, astenja, anemija, stomatite u deni. L-iktar reazzjonijiet avversi serji komuni ($\geq 2\%$) tat-terapija b'ONIVYDE pegylated liposomal kienu dijarea, rimettar, newtrogenija bid-deni, dardir, deni, sepsis, deidratazzjoni, xokk settiku, pulmonite, insuffiċjenza akuta tal-kliewi, u tromboċitopenija.

Ir-rati tar-reazzjonijiet avversi li wasslu għall-waqfien permanenti tal-kura kienu 11% għall-parti tal-istudju dwar ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

L-iktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod frekwenti li wasslu għall-waqfien kienu infezzjoni u dijarea għall-parti tal-istudju dwar ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti f'din is-sezzjoni huma derivati minn *data* ta' studji u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' ONIVYDE pegylated liposomal.

Ir-reazzjonijiet avversi li jistgħu jsehhu waqt il-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal qed jintwerew fil-qosor hawn taht u huma ppreżentati skont il-klassi tal-organi tas-sistema u l-kategorija tal-frekwenza (Tabella 4). Fi hdan kull sistema tal-klassifika tal-organi u l-kategorija tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom. Il-kategoriji tal-frekwenzi użati għar-reazzjonijiet avversi huma: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)*u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti kkurati b'ONIVYDE pegylated liposomal

SOC Frekwenza*	Flimkien ma' oxaliplatin/5-FU/LV (f'NAPOLI-3)	Flimkien ma' 5-FU/LV (f'NAPOLI-1 u f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Komuni	Sepsis, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, Infezzjoni b'Candida, Nażofaringite	Xokk settiku, Sepsis, Pulmonite, Newtrogenija bid-deni, Gastroenterite, Kandidjażi orali
Mhux komuni	Divertikulite, Pulmonite, Axxessi anali, Infezzjoni bid-deni, Gastroenterite, Infezzjoni mukożali, Infezzjoni fungali orali, Infezzjoni bi Clostridium difficile, Konguntivite, Furunkle, Herpes simplex, Laringite, Perjodontite, Raxx pustulari, Sinusite, Infezzjoni tas-sniien, Infezzjoni mikotika vulvovaginali	Sepsis biljari

SOC Frekwenza*	Flimkien ma' oxaliplatin/5-FU/LV (f'NAPOLI-3)	Flimkien ma' 5-FU/LV (f'NAPOLI-1 u f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq)
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		
Mhux komuni	Edema peritumoral	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		
Komuni hafna	Anemija, Newtropsenja, Tromboċitopenija	Newtropsenja, Lewkopenija, Anemija, Tromboċitopenija
Komuni	Newtropsenja bid-deni, Lewkopenija, Limfopenija	Limfopenija
Mhux komuni	Panċitopenija, Anemija emolitika	
Disturbi fis-sistema immuni		
Mhux komuni	Sensittività eċċessiva	Sensittività eċċessiva
Mhux magħruf		Reazzjoni anafilattika/anafilattojde, Angjoedima
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Komuni hafn	Ipokalemija, Tnaqqis fl-aptit,	Ipokalemija, Ipomanjesemija, Deidratazzjoni, Tnaqqis fl-aptit
Komuni	Deidratazzjoni, Iponatremija, Ipofofatemija, Ipomanjesemija, Ipoalbuminemija, Ipokalcemija	Ipoglicemija, Iponatremija, Ipofofatemija
Mhux komuni	Żbilanċ fl-elettroliti, Iperkalcemija, Mewt taċ-ċelloli, Ipokloremija, Gotta, Iperglicemija, Iperkalemija, Defiċjenza tal-hadid, Nutrizzjoni hażina	
Disturbi psikjatriċi		
Komuni		Nuqqas ta' rqa
Mhux komuni	Nuqqas ta' rqa, Stat ta' konfużjoni, Dipressjoni, Newrozi,	
Disturbi fis-sistema nervuża		
Komuni hafna	Newropatija periferali, Tibdil fis-sens tat-toġhma, Paresteżija	Sturdament
Komuni	Rogħda, Newrotossicità, Disesteżija, Sindromu kolingeriku, Uġiġh ta' ras, Sturdament	Sindromu kolinerġiku, Tibdil fis-sens tat-toġhma
Mhux komuni	Aċċessjoni, Emorraġija ċerebrali, Iskemija ċerebrali, Puplesija iskemika, Anożmija, Agewsja, Disturb tal-bilanċ, Ipersomnija, Ipoesteżija, Diżabilità intellettuali, Letarġija, Indeboliment tal-memorja, Presinkope, Sinkope, Attakk iskemiku temporanju	
Disturbi fl-ghajnejn		
Komuni	Vista mċajpra	
Mhux komuni	Irritazzjoni tal-ghajnejn, Tnaqqis fl-akutezza viżiva	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		
Mhux komuni	Vertiġni	
Disturbi fil-qalb		
Komuni	Takikardija	Ipotensjoni
Mhux komuni	Anġina pectoris, Infart mijokardijaku akut, Palpitazzjonijiet	
Disturbi vaskulari		
Komuni	Ipotensjoni, Avvenimenti tromboemboliċi	Emboliżmu pulmonari, Avvenimenti tromboemboliċi

SOC Frekwenza*	Flimkien ma' oxaliplatin/5-FU/LV (f'NAPOLI-3)	Flimkien ma' 5-FU/LV (f'NAPOLI-1 u f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq)
Mhux komuni	Ipertensjoni, Kesha periferali, Ematoma, Flebite	
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		
Komuni	Emboliżmu pulmonari, Sulluzzu, Dispnea, Epistassi	Dispnea, Disfonija
Mhux komuni	Ugigh orofaringeali, Soghla, Iperossija, Infjammazzjoni nażali, Atelettassi, Disfonija, Pulmonite	Ipoksija, Marda tal-pulmun interstizjali (inkluż pulmonite)
Disturbi gastro-intestinali		
Komuni hafna	Dijarea, Dardir, Rimettar, Ugigh/skumdità fl-addome, Stomatite	Dijarea, Rimettar Dardir, Ugigh fl-addome, Stomatite
Komuni	Kolite, Enterokolite, Stitikezza, Halq xott, Gass, Distensjoni addominali, Dispepsja, Marda tar-rifluss gastroesofagali, Murliti, Disfaġja,	Kolite, Murliti
Mhux komuni	Tossiċità gastrointestinali, Ostruzzjoni duwodenali, Inkontinenza anali, Ulċera aftuża, Disesteżija orali, Ugigh fil-halq, Disturb tal-ilsien, Qsim anali, Kejlite angulari, Diskeżja, Paresteżija orali, Tahsir tas-snien, Eruktazzjoni, Disturb gastriku, Gastrite, Disturb tal-ħanek, Ugigh fil-ħanek, Ematokeżja, Iperesteżija tas-snien, Ileus paralitiku, Nefha tax-xufftejn, Ulċerazzjoni tal-halq, Spażmu esofagali, Marda perijodontali, Emorragija rettali	Esofagite, Proktite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		
Komuni	Iperbilirubinemija	Ipoalbuminemija
Mhux komuni	Kolanġite, Epatite tossika, Kolestazi, Ċitolizi epatika,	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
Komuni hafna	Alopeċja	Alopeċja
Komuni	Ġilda xotta, Sindromu ta' eritrodisteżija tal-idejn u s-saqajn, Raxx, Iperpigmentazzjoni tal-ġilda	Pruritu
Mhux komuni	Pruritu, Iperidrozi, Dermatite bulluża, Dermatite esfoljattiva ġeneralizzata, Eritema, Tossiċità tad-dwiefer, Papuli, Petekji, Psorjażi, Ġilda sensittiva, Esfoljazzjoni tal-ġilda, Leżjoni tal-ġilda, Telanġjektażja, Urtikarja	Urtikarja, Raxx, Tibdil fil-kulur tad-dwiefer
Mhux magħruf		Eritema
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		
Komuni	Dgħufija tal-muskoli, Mijaġġija, Spażmi tal-muskoli	
Mhux komuni	Artralġja, Ugigh fid-dahar, Ugigh fl-ghadam, Ugigh fl-estremajtiet, Poliartrite	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		
Komuni	Korriment akut tal-kliewi	Insuffiċjenza akuta tal-kliewi
Mhux komuni	Indeboliment tal-kliewi, Insuffiċjenza tal-kliewi, Disurja, Proteinurja	

SOC Frekwenza*	Flimkien ma' oxaliplatin/5-FU/LV (f'NAPOLI-3)	Flimkien ma' 5-FU/LV (f'NAPOLI-1 u f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		
Mhux komuni	Nixfa vulvovaginali	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
Komuni hafna	Astenija, Infjammazzjoni tal-mukuża	Deni, Edema periferali, Infjammazzjoni tal-mukuża, Astenija
Komuni	Deni, Edema, Sirdat	Reazzjoni relatata mal-infużjoni, Edema
Mhux komuni	Telqa ġenerali, Deterjorament tas-saħħa fiżika ġenerali, Infjammazzjoni, Sindrome ta' disfunzjoni ta' bosta organi, Mard bhall-influwenza, Uġiġh fis-sider mhux kardijaku, Uġiġh asillari, Uġiġh fis-sider, Ipotermja, Uġiġh, Nefha tal-wiċċ, Intolleranza għat-temperatura, Xerożi	
Investigazzjonijiet		
Komuni hafna	Tnaqqis fil-piż	Tnaqqis fil-piż
Komuni	Żieda fit-transaminases (ALT u AST), Żieda fil-fosfatażi alkalina tad-demmm, Żieda fil-gamma-glutamyltransferase, Żieda fil-kreatinina tad-demmm	Żieda fil-bilirubina, Żieda fit-transaminases (ALT u AST), Żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali
Mhux komuni	Żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali, Tnaqqis fil-proteina totali, Tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliwi, Titwil tal-QT tal-elettrokardjogramma, Żieda fl-għadd ta' monoċiti, Żieda fit-troponina I	
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet		
Komuni	Reazzjoni relatata mal-infużjoni	

* L-okkorrenza rari ma tistax tiġi stmata mill-istudju NAPOLI-1 minħabba d-daqs żgħir tal-kampjun.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Majelosoppressjoni

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' oxaliplatin, 5-fluorouracil u leucovorin

Avvenimenti fatali kienu newtopenija bid-deni jew panċitopenija, li kull wiehied minnhom seħhew f'0.3 % tal-pazjenti li rċewew il-fergħa ta' NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil u leucovorin

Il-majelosoppressjoni (newtopenija/lewkopenija, tromboċitopenija u anemija) kienet aktar komuni fil-parti tal-istudju dwar ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV meta mqabbla mal-parti tal-istudju tal-kontroll 5-FU/LV.

Newtopenija/lewkopenija

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' oxaliplatin, 5-fluorouracil u leucovorin

Lewkopenija ta' Grad 3 jew 4 seħhet f'0.8 % tal-pazjenti li rċewew NALIRIFOX.

F'NAPOLI-3, li fih ONIVYDE pegylated liposomal u oxaliplatin/5-FU/LV (NALIRIFOX) tqabbel ma' gemcitabine u nab-paclitaxel (Gem+NabP), id-data tas-sigurtà wriet inċidenza oġhla ta' newtopenija rrapportata fil-fergħa ta' Gem+NabP. Newtopenija ta' Grad 3 jew 4, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili u newtopenija bid-deni seħhew f'14.1 %, 9.7 % u 1.9 % (rispettivament) f'pazjenti li rċewew NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil u leucovorin

In-newtopenija/lewkopenija kienet l-iktar tossiċità ematoloġika importanti b'mod notevoli. Newtopenija ta' Grad 3 jew oghla seħhet b'mod iktar frekwenti f'pazjenti kkurati b'ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (27.4 %) meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'5-FU/LV (1.5 %). Id-deni newtopeniku/sepsis deher iktar spiss fil-parti tal-istudju dwar il-kombinazzjoni ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV [f'4 pazjenti (3.4%)] meta mqabbel mal-parti tal-istudju dwar il-kontroll 5-FU/LV [f'pazjent 1 (0.7 %)].

Iż-żmien medjan għal nadir għak newtopenija ta' $\geq$ Grad 3 kien ta' 23 (medda 8-104) jum wara l-ewwel doża ta' kura b'ONIVYDE pegylated liposomal.

Tromboċitopenija

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' oxaliplatin, 5-fluorouracil u leucovorin

Tromboċitopenija ta' Grad 3 jew 4 seħhet f'0.5 % tal-pazjenti li rċewew NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil and leucovorin

Tromboċitopenija ta' Grad 3 jew oghla seħhet fi 2.6 % tal-pazjenti kkurati b'ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV u 0 % f'pazjenti kkurati b'5-FU/LV.

Anemija

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' oxaliplatin, 5-fluorouracil u leucovorin

Anemija ta' Grad 3 jew 4 seħhet f'7.3 % tal-pazjenti li rċewew NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil u leucovorin

Anemija ta' Grad 3 jew oghla seħhet f'10.3 % tal-pazjenti kkurati b'ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV u f'6.7 % tal-pazjenti kkurati b'5-FU/LV.

Insuffiċjenza akuta tal-kliwi

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' oxaliplatin, 5-fluorouracil u leucovorin

F'NAPOLI-3, indeboliment tal-kliwi seħh f'0.3 % tal-pazjenti u kien ta' Grad 3 jew 4, insuffiċjenza tal-kliwi seħhet bi Grad 1 sa 4 f'0.5 % tal-pazjenti, li minnhom 0.3 % kienu ta' Grad 3 jew 4, korriment akut tal-kliwi seħh bi Grad 1 sa 4 f'1.1 % tal-pazjenti, li minnhom 0.8 % kienu ta' Grad 3 jew 4 fil-pazjenti li rċewew NALIRIFOX. Żieda fil-kreatinina tad-demem seħhet kollha bi Grad 1 sa 4 f'1.4 % tal-pazjenti, li minnhom, 0.3 % kienu ta' Grad 3 jew 4, tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliwi seħh bi Grad 1 jew 2 f'0.3 % tal-pazjenti li rċewew NALIRIFOX. Kien hemm każ wieħed (0.3 %) ta' insuffiċjenza tal-kliwi b'eżitu fatali fil-fergħa ta' NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil u leucovorin

F'NAPOLI-1, indeboliment tal-kliwi u insuffiċjenza akuta tal-kliwi ġew identifikati, b'mod ġenerali f'pazjenti li jkollhom il-volum eżawrit minhabba d-dardir/rimettar u/jew dijarea. Ġiet irrappurata insuffiċjenza akuta tal-kliwi f'6 minn 117-il pazjent (5.1%) fil-parti tal-istudju dwar ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Dijarea u reazzjonijiet avversi relatati

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' oxaliplatin, 5-fluorouracil u leucovorin

F'NAPOLI-3, id-data tas-sigurtà wriet incidenza oghla ta' dijarea rrappurtata fil-fergħa ta' NALIRIFOX għall-grad kollha u għal grad 3 jew 4. Dijarea ta' Grad 1 sa 4 seħhet f'64.3 % tal-pazjenti u dijarea ta' Grad 3 jew 4 seħhet fi 19.5 % tal-pazjenti li rċewew il-fergħa ta' NALIRIFOX. F'pazjenti li rċewew NALIRIFOX, ġew irrappurtati manifestazzjonijiet ta' reazzjoni kolinerġika bħal rinrite, rinorrea, ipersekrezzjoni tas-saliva, fwawar, shana f'daqqa u żieda fid-dmugh.

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil u leucovorin

F'NAPOLI-1, sehhet dijarea ta' Grad 3 jew ta' Grad 4 fi 12.8% li rċivew ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV. Għall-pazjenti li fihom id-dijarea li damet ma sehhet, il-hin medjan għall-bidu tad-dijarea li sehhet tard kien ta' 8 ijiem mid-doża preċedenti ta' ONIVYDE pegylated liposomal. Dijarea li tibda kmieni, li tipikament tidher ≤24 siegħa wara l-ghoti tad-doża, tista' ssehh u normalment din tkun temporanja. Dijarea li tibda kmieni tista' tkun akkumpanjata minn sintomi kolinerġiċi li jistgħu jinkludu rinite, salivazzjoni miżjudha, fwawar, dijaforesi, bradikardija, mijozi u iperperistalsi li jistgħu jikkagunaw brim addominali. Il-bidu ta' dijarea bikrija sehh f'29,9% u avvenimenti kolinerġiċi sehhew fi 3.4% li kienu qed jirċievu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Reazzjoni relatata mal-infuzjoni

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' oxaliplatin, 5-fluorouracil u leucovorin

F'NAPOLI-3, reazzjoni relatata mal-infuzjoni sehhet f'1.4 % tal-pazjenti li rċevew NALIRIFOX. Kollha kienu hfief jew moderati (Grad 1 u 2).

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil u leucovorin

F'NAPOLI-1, ġew irrappurati reazzjonijiet għall-infuzjoni akuti f'6.8% fil-parti tal-istudju dwar ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Anzjani

B'kollox, ma ġew irrappurtati l-ebda differenzi kliniċi maġġuri fis-sigurtà bejn pazjenti li kellhom ≥ 65 sena u pazjenti li kellhom < 65 sena.

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' oxaliplatin, 5-fluorouracil u leucovorin

F'NAPOLI-3, l-età medjana kienet ta' 65 sena (medda minn 20 sa 85), 50.1 % tal-pazjenti kienu tal-inqas ta' età ta' 65 sena b'6.9 % tal-pazjenti li kellhom 75 sena jew aktar. Id-data tas-sigurtà skont il-gruppi tal-età kienet f'konformità mad-data tal-fergħa ta' NALIRIFOX fil-popolazzjoni kollha.

ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil u leucovorin

F'NAPOLI-1, frekwenza oghla ta' twaqqif ġiet osservata għall-pazjenti ta' ≥ 65 sena minn dawk ta' < 65 sena kkurati b'ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (14.8% kontra 7.9% rispettivament) u f'xi każijiet, ir-reazzjonijiet avversi ma fiqqu. Reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew oghla u dawk li żviluppaw mill-kura, kienu aktar frekwenti f'pazjenti li kellhom <65 sena (84.1% u 50.8%) meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom ≥ 65 sena (68.5% u 44.4%). Bil-maqlub, pazjenti ta' > 75 sena (n=12) kellhom reazzjonijiet avversi serji, dewmien tad-doża, tnaqqis fid-doża u t-twaqqif tad-doża, b'mod aktar frekwenti meta mqabbla ma' pazjenti ta' ≤ 75 sena (n=105) meta kienu kkurati b'ONIVYDE pegylated liposomal+ 5-FU/LV fi studju dwar adenokarcinoma pankreatika.

Il-popolazzjoni Ażjatika

F'NAPOLI-1, meta mqabbla ma' pazjenti Kawkasi, pazjenti Ażjatiċi ġew osservati b'incidenza aktar baxxa ta' dijarea [14 (19.2%) minn 73 Kawkażu kellhom dijarea ta' ≥ Grad 3, u 1 minn 33 (3.3%) Ażjatiċu kellu dijarea ta' ≥ Grad 3], iżda incidenza oghla u severità oghla ta' newtropsenja. F'pazjenti li kienu qed jirċievu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, l-incidenza ta' newtropsenja ta' ≥ Grad 3 kienet oghla fost il-pazjenti Ażjatiċi [18 minn 33 (55 %)] meta mqabbla ma' pazjenti Kawkasi [13 minn 73 (18 %)]. Deni newtropseniku/sepsis newtropseniku ġew irrappurati f'6 % tal-pazjenti Ażjatiċi meta mqabbla ma' 1 % tal-pazjenti Kawkasi. Dan huwa konsistenti mal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li wriet esponiment iktar baxx għal irinotecan u esponiment oghla għall-metabolit attiv tiegħu SN-38 fl-Ażjatiċi milli fil-Kawkasi.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Fi studji kliniċi dwar irinotecan mhux lipożomali mogħti fuq skeda ta' dożaġġ kull ġimgħa, pazjenti b'livelli ta' bilirubina totali fis-serum modestament għoljin fil-linja bażi (1.0 sa 2.0 mg/dl) kellhom probabbiltà akbar b'mod sinifikanti li jkollhom newtopenija fl-ewwel ċiklu ta' Grad 3 jew Grad 4 milli daww b'livelli ta' bilirubina li kienu inqas minn 1.0 mg/dl.

Pazjenti bl-allele UGT1A1

L-individwi li huma 7/7 omożigoti għall-allele UGT1A1*28 huma f'riskju akbar għal newtopenija minn irinotecan mhux lipożomali. F'NAPOLI-1, il-frekwenza ta' newtopenija ta' Grad 3 f'dawn il-pazjenti [2 minn 7 (28.6 %)] kienet simili għall-frekwenza f'pazjenti mhux omożigoti għall-allele UGT1A1*28 li rċewu doża tal-bidu ta' ONIVYDE pegylated liposomal ta' 70 mg/m² [30 minn 110 (27.3 %)] (ara sezzjoni 5.1). Din l-osservazzjoni ma gietx evalwata f'NAPOLI-3.

Pazjenti b'piż inqas milli suppost (indiċi tal-massa tal-ġisem ta' < 18.5 kg/m²)

F'NAPOLI-1, 5 mit-8 pazjenti b'piż inqas milli suppost, kellhom reazzjoni avversa ta' grad 3 jew 4, l-aktar majelosoppressjoni, filwaqt li 7 mit-8 pazjenti kienu jeħtieġu tibdil fid-doża bħal dewmien tad-doża, tnaqqis fid-doża jew twaqqif tad-doża (ara sezzjoni 4.4). Din l-osservazzjoni ma gietx evalwata f'NAPOLI-3.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Fl-istudji kliniċi, ONIVYDE pegylated liposomal ngħata f'doži sa 210 mg/m² lil pazjenti b'diversi kanċers. Ir-reazzjonijiet avversi f'dawn il-pazjenti kienu simili għal daww irrapportati bid-doża u l-kors rakkomandati.

Kien hemm rapporti ta' doża eċċessiva b'irinotecan mhux lipożomali f'doži sa bejn wieħed u iehor id-doppju tad-doża terapewtika rakkomandata ta' irinotecan, li jistgħu jkunu fatali. L-iktar reazzjonijiet avversi sinifikanti rrapportati kienu newtopenija severa u dijarea severa.

M'hemm l-ebda antidotu magħruf għad-doża eċċessiva ta' ONIVYDE pegylated liposomal. Għandha tiġi stabbilita kura massima ta' appoġġ biex tiġi evitata d-deidratazzjoni minhabba d-dijarea u biex tiġi kkurata kwalunkwe kumplikazzjoni infettiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: inibituri tat-topojsomerażi (TOP1). Kodiċi ATC: L01CE02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Is-sustanza attiva f'ONIVYDE pegylated liposomal hi irinotecan (inibitur ta' topoisomerase I) inkapsulata f'bilayer vesicle ta' lipidu jew liposome.

Irinotecan huwa derivattiv ta' camptothecin. Camptothecins jaġixxu bħala inibituri speċifiċi tal-enzima tad-DNA topoisomerase I. Irinotecan u l-metabolit attiv tiegħu SN-38 jintrabtu b'mod riversibbli mal-kumpless tad-DNA topoisomerase I u jinduċu leżjonijiet tad-DNA bi strand wahda li jimblukkaw il-furkett ta' replikazzjoni tad-DNA u huma responsabbli għaċ-ċitotossicità. Irinotecan huwa metabolizzat minn carboxylesterase għal SN-38. SN-38 huwa bejn wiehded u ieħor 1,000 darba iktar qawwi minn irinotecan bħala inibitur ta' topoisomerase I ippurifikat minn razez ta' ċelluli tat-tumur tal-bniedem u ta' annimali gerriema.

Effetti farmakodinamiċi

Fil-mudelli tal-annimali, ONIVYDE pegylated liposomal wera li jestendi l-livelli tal-plażma ta' irinotecan u jtaqwal l-esponiment għall-metabolit attiv SN-38 fis-sit tat-tumur.

Effikaċja klinika u sigurtà

NAPOLI-3

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' oxaliplatin, 5-fluorouracil u leucovorin (NALIRIFOX) ġew evalwati f'NAPOLI-3, studju randomizzat, multicentru, open-label, ikkontrollat b'mod attiv li inkluda 770 pazjent b'adenokarcinoma metastatika tal-frixa li ma qabel ma kinux irċiew kimoterapija fl-ambjent metastatiku. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont ir-reġjun, il-metastazijiet tal-fwied u l-istatus ta' prestazzjoni ECOG. Il-pazjenti ġew randomizzati (1:1) biex jirċiewu wahda mill-fergħat ta' kura li ġejjin:

NALIRIFOX: ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² bħala infużjoni ġol-vini għal 90 minuta, segwita minn oxaliplatin 60 mg/m² bħala infużjoni ġol-vini għal 120 minuta, segwita minn leucovorin 400 mg/m² ġol-vini għal 30 minuta, segwita minn 5-FU 2,400 mg/m² ġol-vini għal 46 siegħa, mogħtija kull ġimagħtejn.

Gem+NabP: Nab-paclitaxel 125 mg/m² bħala infużjoni ġol-vini għal 35 minuta, segwita minn gemcitabine 1000 mg/m² ġol-vini għal 30 minuta f'jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum.

Il-pazjenti omoġiżi għall-allel UGT1A1*28 bdew ONIVYDE pegylated liposomal bl-istess doża (50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal) u ġew immonitorjati mill-qrib għas-sigurtà.

Il-kura kompliet sal-progressjoni tal-marda definita skont RECIST V1.1 jew tossicità inaċċetabbli. Il-valutazzjonijiet tal-istatus tat-tumur saru fil-linja bażi u kull 8 ġimghat wara dan kif ivvalutati mill-investigatur skont RECIST v1.1.

Il-kejl tal-eżitu ewlieni tal-effikaċja kien is-Sopravivenza Globali (OS), is-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (PFS), u r-Rata ta' Rispons Ogġettiv (ORR).

Id-demografija tal-linja bażi u l-karatteristiċi tal-pazjent kienu: età medjana ta' 65 sena (medda: 20-85); 50 % ta' età ta' 65 jew aktar; 56 % irġiel; 83 % Bojod; 5 % Ażjatiċi; 3 % Suwed jew Amerikani Afrikani; l-istatus tal-prestazzjoni ECOG kien 0 fi 43 % jew 1 f'57 % tal-pazjenti; 87 % metastazijiet tal-fwied.

NAPOLI-3 wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS u l-PFS għall-fergħa ta' NALIRIFOX fuq il-fergħa ta' Gem+NabP skont id-definizzjoni tal-istrati oriġinali fil-pjan ta' analiżi statistika. L-OS medjana kienet 11.1 xhur (95% CI: 10.0, 12.1; HR 0.84 (95% CI: 0.71, 0.99); p = 0.04) għall-fergħa ta' NALIRIFOX u 9.2 xhur (95% CI: 8.3, 10.6) għall-fergħa Gem+ NabP fl-analiżi finali. Ir-riżultati minn analiżi OS aġġornata huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 5 u l-Figura 1 (OS).

Tabella 5: Riżultati tal-Effikaċja mill-istudju kliniku NAPOLI-3

	NALIRIFOX (N=383)	Gem+NabP (N=387)
Sopravivenza Globali Agġornata, cut-off = 03 ta’ Ottubru 2023		
Numru ta’ Mwiet, n (%)	328 (85.6)	345 (89.1)
Sopravivenza Globali Medjana (xhur)	11.1	9.2
(95% CI)	(10.0, 12.1)	(8.3, 10.6)
Proporzjon ta’ Periklu (95% CI) *	0.85 (0.73, 0.99)	
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni, cut-off = 23 ta’ Lulju 2022**		
Mewt jew Progressjoni, n (%)	249 (65)	259 (67)
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni Medjana (xhur)	7.4	5.6
(95% CI)	(6.0, 7.7)	(5.3, 5.8)
Proporzjon ta’ Periklu (95% CI) *	0.70 (0.59, 0.84)	
valur p [†]	0.0001	
Rata ta’ Rispons Ogġettiv, cut-off = 23 ta’ Lulju 2022		
ORR (95% CI)	41.8 (36.8, 46.9)	36.2 (31.4, 41.2)
CR, n (%)	1 (0.3)	1 (0.3)
PR, n (%)	159 (41.5)	139 (35.9)

NALIRIFOX = ONIVYDE pegylated liposomal +oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin;

Gem+NabP = gemcitabine+nab-paclitaxel

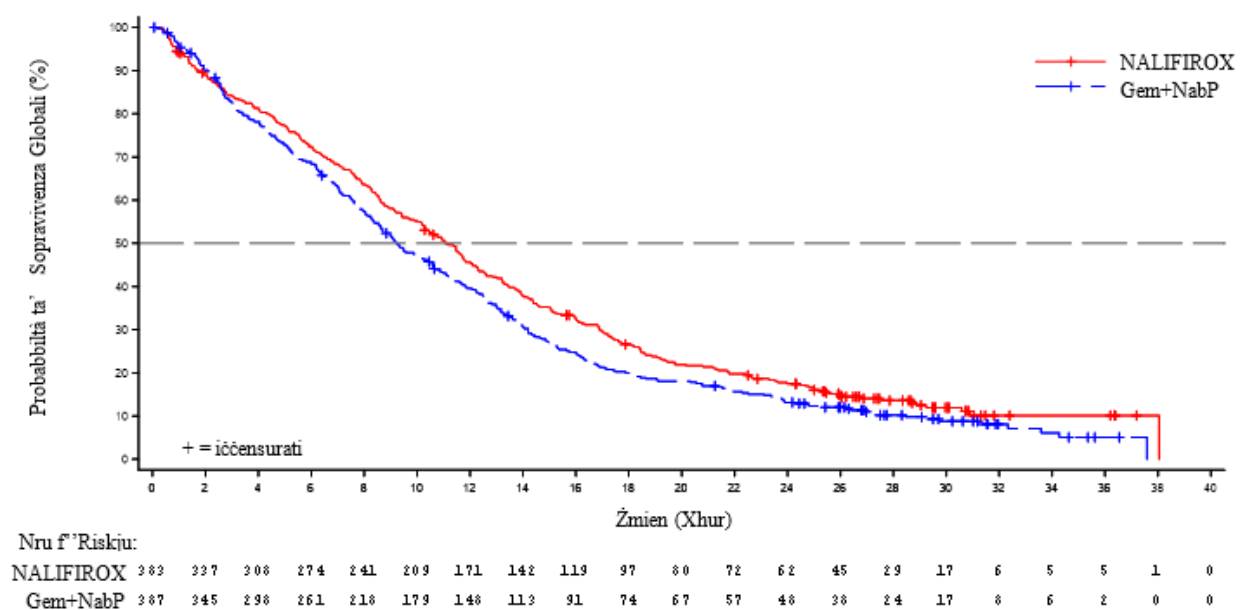
* Abbażi tal-mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox stratifikat skont l-istatus ta' prestazzjoni ECOG fil-linja bażi, ir-regjun (l-Amerika ta' Fuq, l-Azja tal-Lvant u l-Bqija tad-Dinja) u l-metastazijiet tal-fwied

** Il-pazjenti ġew iċċensurati meta bdew terapija sussegwenti kontra l-kanċer jew irtirar ta' kunsens għall-istudju jew telf għal FU jew jekk kienu neqsin 2 valutazzjonijiet tat-tumur konsekuttivi u segwiti minn progressjoni jew mewt

† Abbażi tat-test log-rank stratifikat.

Abbrevjazzjonijiet: CR=rispons shih, PR = rispons parzjali; CI = intervall ta' kunfidenza

Figura 1: Kurva ta' Kaplan-Meier għas-Sopravivenza Globali Agġornata, cut-off = 03 ta' Ottubru 2023 f'NAPOLI-3



NAPOLI-1

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ONIVYDE pegylated liposomal kienu investigati fl-istudju kliniku (NAPOLI-1) multinazzjonali, li fih l-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, ikkontrollata, li ttestjat żewġ korsijiet ta' kura għal pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa metastatika li kellhom progressjoni tal-marda dokumentata wara terapija b'gemcitabine jew terapija li kien fiha gemcitabine. L-istudju kien maħsub biex jevalwa l-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' monoterapija b'ONIVYDE pegylated liposomal jew ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV meta mqabbla mal-parti tal-istudju ta' kontroll attiv ta' 5-FU/LV.

Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV irċievew ONIVYDE pegylated liposomal f'doża ta' 70 mg/m² bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 90 minuta, segwit minn LV 400 mg/m² ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta, segwit minn 5-FU 2,400 mg/m² ġol-vini fuq perjodu ta' 46 siegħa, mogħtija kull ġimagħtejn. Pazjenti omożigoti għal allel UGT1A1*28 ingħataw doża inizzjali iktar baxxa ta' ONIVYDE pegylated liposomal (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal 5-FU/LV rċievew leucovorin 200 mg/m² ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta, segwit minn 5-FU 2,000 mg/m² ġol-vini fuq perjodu ta' 24 siegħa mogħti fil-ġranet 1, 8, 15 u 22 ta' ċiklu ta' 6 ġimghat. Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal monoterapija b'ONIVYDE pegylated liposomal irċievew 100 mg/m² bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 90 minuta kull 3 ġimghat.

Il-kriterji ewlenin ta' eliġibiltà għall-pazjenti b'adenokarċinoma metastatika tal-frixa fl-istudju kliniku NAPOLI-1 kienu L-Istatut tal- Prestazzjoni ta' Karnofsky (KPS) ≥ 70 , livell ta' bilirubina normali, livelli ta' transaminase ta' ≤ 2.5 darbiet tal-ULN jew ta' ≤ 5 darbiet tal-ULN għal pazjenti b'metastasi tal-fwied u albumina ta' ≥ 3.0 g/dl.

Total ta' 417-il pazjent intgħażlu b'mod każwali għall-parti tal-istudju dwar ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N=117), għall-parti tal-istudju dwar monoterapija b'ONIVYDE pegylated liposomal (N=151) u għall-parti tal-istudju dwar 5-FU/LV (N=149). Id-demografika tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-mard fil-hin tar-reġistrazzjoni fl-istudju kienu bbalanċjati sew bejn il-partijiet tal-istudju.

Fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata (kollha magħżula b'mod każwali), l-età medjana kienet 63 sena (medda 31-87 sena), 57 % kienu rġiel, u 61 % kienu Kawkasi u 33 % kienu Ażjatiċi. Il-medja tal-livell ta' albumina fil-linja bażi kien 3.6 g/dl, u l-linja bażi tal-KPS kienet 90-100 f'55% tal-pazjenti. Il-karatteristiċi tal-marda kienu jinkludu 68% tal-pazjenti b'metastasi fil-fwied u 31% b'metastasi fil-pulmun; 12% tal-pazjenti ma kellhomx linji ta' terapija metastatika minn qabel, 56% tal-pazjenti kellhom linja 1 ta' terapija metastatika minn qabel, 32% tal-pazjenti kellhom 2 linji jew iżjed ta' terapija metastatika minn qabel.

Il-pazjenti rċievew il-kura sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew kien hemm tossiċità inaċċettabbli. Il-miżura primarja tal-eżitu kienet is-Sopravivenza globali (OS). Miżuri addizzjonali tar-riżultat kienu jinkludu Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, Progression free survival) u Rata ta' rispons oġġettiv (ORR, Objective response rate). Ir-riżultati qed jintwerew f'Tabella 6. Is-sopravivenza globali qed tintwera f'Figura 2.

Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju kliniku NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N= 117)	5-FU/LV (N= 119)
Sopravivenza globali ¹		
Numru ta' mwiet, n (%)	75 (64)	80 (67)
OS Medjan (xhur)	6.1	4.2
(95 % CI)	(4.8, 8.9)	(3.3, 5.3)
Proporzjon tal-Periklu (95 % CI) ³	0.67 (0.49-0.92)	
valur-p ⁴	0.0122	
Sopravivenza minghajr progressjoni ^{1,2}		
Mewt jew progressjoni, n (%)	83 (71)	92 (77)
PFS Medjan (xhur)	3.1	1.5
(95 % CI)	(2.7, 4.2)	(1.4, 1.8)
Proporzjon tal-Periklu (95 % CI) ³	0.56 (0.41-0.75)	
valur-p ⁴	0.0001	
Rata tar-rispons ogġettiv ²		
N	19	1
ORR (%)	16.2	0.8
95 % CI tar-Rata ⁵	9.6, 22.9	0.0, 2.5
Differenza fir-Rata (95 % CI) ⁵	15.4 (8.5, 22.3)	
valur-p ⁶	< 0.0001	

¹ Il-medjan huwa l-istima Kaplan-Meier taż-żmien medjan ta' sopravivenza

² Skont il-linji gwida RECIST, v 1.1.

³ Analizi tal-mudell Cox

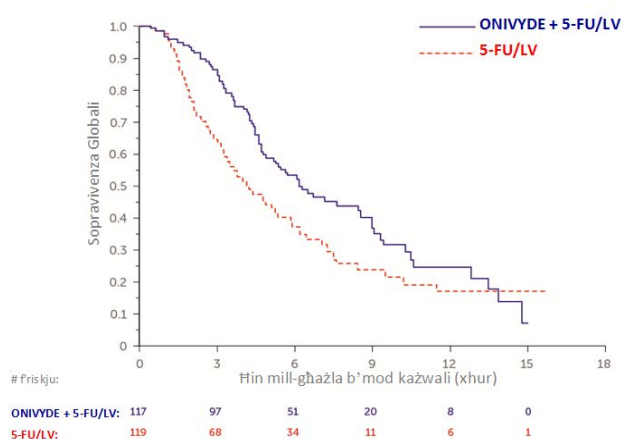
⁴ Test log-rank mhux stratifikat

⁵ Ibbażata fuq Approssimazzjoni normali

⁶ It-test eżatt ta' Fisher

Abbrevjazzjonijiet: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; CI=intervall ta' kunfidenza

Figura 2: Kurva ta' Kaplan-Meier għal Sopravivenza globali f'NAPOLI-1



Fin-numru limitat ta' pazjenti b'esponiment minn qabel għal irinotecan mhux lipożomali, ma ntwera l-ebda benefiċċju ta' ONIVYDE pegylated liposomal.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-risultati tal-istudji b'ONIVYDE pegylated liposomal f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura tal-kanċer tal-frixa (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-inkapsulazzjoni tal-liposome ta' irinotecan testendi ċ-ċirkolazzjoni u tillimita d-distribuzzjoni meta mqabbla ma' dawg ta' irinotecan mhux lipożomali.

Il-farmakokinetika tal-plażma ta' irinotecan totali u l-SN-38 totali ġew evalwati f'pazjenti b'kanċer li rċievu ONIVYDE pegylated liposomal, waħdu jew bħala parti minn kimoterapija kombinata, f'dożi bejn 35 u 155 mg/m² f'1,058 pazjent bil-kanċer permezz tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Il-parametri farmakokinetiċi ta' irinotecan totali u l-analiżi SN-38, wara l-għoti ta' ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² bħala mediċina waħidha jew bħala parti minn kimoterapija kombinata u 50 mg/m² fil-kors ta' NALIRIFOX (ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatin/5-FU/LV) huma ppreżentati f'Tabella 7.

Tabella 7: Sommarju tal-Medja ġeometrika (CV ġeometrika) ta' Irinotecan Totali u SN-38 Totali

Doża tal-bidu (mg/m ²)	Statistika Deskrittiva	Irinotecan Totali			SN-38 Totali	
		C _{max} [µg/mL]	AUC _{SS} [day·µg/mL]	t _{1/2} [day]	C _{max} [ng/mL]	AUC _{SS} [day·ng/mL]
50*	N	360	360	360	360	360
	Medja Ġeometrika	25.1	37.8	1.93	2.09	12.1
	CV Ġeometrika (%)	18.5	73.6	14	42.1	46.6
70**	N	116	116	116	116	116
	Medja Ġeometrika	29.0	46.6	1.91	2.50	14.5
	CV Ġeometrika (%)	17.6	60.3	8.4	57.3	45.0

AUC_{SS}: Erja taht il-kurva tal-konċentrazzjoni tal-plażma fi stat fiss kull ġimagħtejn; t_{1/2}: Half-life ta' eliminazzjoni terminali; C_{max} = konċentrazzjoni massima fil-plażma; CV = koeffiċjent tal-varjazzjoni

* ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatin/5-FU/leucovorin (NAPOLI-3)

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

Distribuzzjoni

Il-kejl dirett ta' irinotecan lipożomali juri li 95% ta' irinotecan jibqa' inkapsulat fil-liposom waqt iċ-ċirkolazzjoni. Irinotecan mhux lipożomali juri volum kbir ta' distribuzzjoni (138 L/m²). Il-volum tad-distribuzzjoni ta' ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² huwa ta' 4 L (miksub mill-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni) li jissuġġerixxi li hafna minn ONIVYDE pegylated liposomal huwa limitat għall-fluwidu vaskulari.

It-twaħħil ta' ONIVYDE pegylated liposomal mal-proteini fil-plażma huwa negligibbli (< 0.44% tal-irinotecan totali f'ONIVYDE pegylated liposomal). It-twaħħil ta' irinotecan mhux lipożomali mal-proteini fil-plażma huwa moderat (30% sa 68%), u SN-38 jehel hafna mal-proteini fil-plażma tal-bniedem (madwar 95 %).

Bijotrasformazzjoni

Irinotecan li johroġ mill-inkapsulazzjoni lipożomali jsegwi passagġ metaboliku simili rrappurtat b'irinotecan mhux lipożomali.

Il-konverżjoni metabolika ta' irinotecan għall-metabolit attiv SN-38 hija medjata mill-eżimi carboxylesterase. *L-istudji in vitro* jindikaw li irinotecan, SN-38 u metabolit ieħor ta' aċidu

aminopentane carboxylic (APC) ma jinibixxux l-isożimi ta' ċitokrom P-450. SN-38 huwa sussegwentement konjugat b'mod predominanti mill-enzima UDP-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) biex jifforma metabolit glucuronide. L-attività ta' UGT1A1 titnaqqas f'individwi b'polimorfiżmi ġenetiċi li twassal għal attività enżimatika mnaqqsa bħall-polimorfiżmu UGT1A1*28. Fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma kien hemm l-ebda assoċjazzjoni importanti bejn polimorfiżmu ta' UGT1A1*28 (7/7 omożiġużi (8%) kontra 7/7 mhux omożiġużi) u eliminazzjoni ta' SN-38.

Eliminazzjoni

It-tneħħija ta' ONIVYDE pegylated liposomal u irinotecan mhux lipożomali ma ġietx spjegata kompletament fil-bnedmin.

L-eliminazzjoni mill-awrina ta' irinotecan mhux lipożomali hija minn 11% sa 20%; ta' SN-38 hi ta' < 1%; u ta' SN-38 glucuronide hija ta' 3%. L-eliminazzjoni kumulattiva biljari u mill-awrina ta' irinotecan u l-metaboliti tiegħu (SN-38 u SN-38 glucuronide) fuq perjodu ta' 48 siegħa wara l-ġhoti ta' irinotecan mhux lipożomali f'żewġ pazjenti varjat bejn wieħed u ieħor minn 25 % (100 mg/m²) sa 50 % (300 mg/m²).

Indeboliment tal-kliewi

Ma twettaq l-ebda studju farmakokinetiku ddedikat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. L-eliminazzjoni tal-kreatinina ma nstabitx bħala kovarjat importanti fuq l-eliminazzjoni ta' SN-38. Ma kienx hemm biżżejjed dejta f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (CL_{cr} < 30 mL/min) biex jiġi evalwat l-impatt tiegħu fuq il-farmakokinetika (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Ma twettaq l-ebda studju farmakokinetiku ddedikat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-livell miżjud tal-bilirubina kien assoċjat ma' eliminazzjoni aktar baxxa ta' SN-38. Livell ta' bilirubina ta' 1.14 mg/dL (il-95 perċentil tal-popolazzjoni ġenerali) iwassal għal zieda ta' 32 % ta' AUC ta' SN-38 meta mqabbel ma' livell ta' bilirubina medjan ta' 0.44 mg/dL (mill-1055 pazjent evalwati fil-mudell, 54 kellhom livelli ta' bilirubina ta' ≥ 1.14 mg/dL). M'hemmx data disponibbli f'pazjenti b'bilirubina ta' >2.8 mg/dL. Ma kienx hemm l-ebda effett ta' konċentrazzjonijiet għoljin ta' ALT/AST fuq il-konċentrazzjonijiet ta' SN-38 totali. M'hemmx l-ebda dejta disponibbli għal pazjenti b'bilirubina totali li tkun iktar mid-doppju tal-ULN.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Età u sess tal-persuna

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti li kellhom minn 20 sa 87 sena, li minnhom 11% kienu fi studji preċedenti u 6.9 % f'NAPOLI-3 kellhom ≥75, tissuġġerixxi li l-età ma kelliha l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal irinotecan u SN-38.

Il-ġeneru nstab li kien kovarjat importanti fl-analiżi PK tal-popolazzjoni b'zieda fl-AUC ta' irinotecan ta' 28 % u zieda fl-AUC ta' SN-38 klinikament importanti ta' 32 % fin-nisa, meta ma ġiex aġġustat għal kwalunkwe kovarjat ieħor.

Etniċità

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni turi li l-AUC ta' irinotecan hija 32 % aktar baxxa, li hija klinikament importanti, f'parteċipanti ta' etniċità Azjatika milli f'parteċipanti ta' etniċitajiet oħra.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

NAPOLI 3

Fl-analiżi tal-esponiment u s-sigurtà li tiffoka fuq id-data ta' 360 individwu inklużi fl-istudju NAPOLI-3 u kkurati b'50 mg/m² ta' ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-FU, LV u oxaliplatin, il-probabbiltà ta' dijarea ta' Grad 3 u oġhla jew newtopenija ta' Grad 3 jew oġhla dehret li

tiżdied ma' zieda fl-esponimenti kemm ta' irinotecan kif ukoll ta' SN-38. Ir-relazzjoni bejn l-esponiment u l-effikaċja ma nstabitx li kienet statistikament importanti.

NAPOLI-1

F'analizi miġbura minn 353 pazjent, C_{max} oġhla ta' SN-38 fil-plażma kien assoċjat ma' probabbiltà akbar li pazjent ikollu newtopenija, u C_{max} oġhla ta' irinotecan totali fil-plażma kien assoċjat ma' probabbiltà akbar li l-pazjent ikollu d-dijarea

F'NAPOLI-1, esponimenti oġhla ta' irinotecan u ta' SN-38 totali fil-plażma għal pazjenti fil-parti tal-istudju dwar il-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, kienu assoċjati ma' OS u PFS itwal kif ukoll ma' ORR oġhla (rata ta' rispons oġġettiv).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji ta' tossiċità ta' doża waħda jew ta' doži ripetuti fil-ġrieden, fil-firien u fil-klieb, l-organi fil-mira kienu l-passaġġ gastrointestinali u s-sistema ematoloġika. Is-severità tal-effetti kienet relatata mad-doża u kienet riversibbli. Il-livell tal-ebda effett avers osservat (NOAEL) fil-firien u fil-klieb wara 90 minuta ta' infużjoni ġol-vini ta' ONIVYDE pegylated liposomal darba kull 3 ġimgħat għal 18-il ġimgħa kien 155 mg/m².

Fl-istudji farmakoloġiċi dwar is-sigurtà fil-klieb, ONIVYDE pegylated liposomal ma kellu l-ebda effett fuq il-parametri kardjovaskulari, emodinamiċi, elettrokardjografiċi, jew respiratorji f'doži sa 18 mg/kg jew 360 mg/m². Ma ġiet osservata l-ebda sejba ta' tossiċità relatata mas-CNS fl-istudji dwar tossiċità minn doži ripetuti fil-firien.

Potenzjal ġenotossiku u karċinoġeniku

Ma sarux studji dwar il-ġenotossicità b'ONIVYDE pegylated liposomal. Irinotecan mhux lipożomali u SN-38 kienu ġenotossiċi *in vitro* fit-test tal-aberrazzjoni kromożomali fuq iċ-ċelluli CHO kif ukoll fit-test tal-mikronukleu *in vivo* fil-ġrieden. Madankollu, fi studji oħrajn b'irinotecan, dawn intwerew li m'għandhom l-ebda potenzjal mutageniku fit-test ta' Ames.

Ma sarux studji dwar il-karċinoġenicità b'ONIVYDE pegylated liposomal. Għal irinotecan mhux lipożomali, f'firien li ġew ikkurati darba f'ġimgħa matul 13-il ġimgħa bid-doża massima ta' 150 mg/m², ma ġie rrappurtat l-ebda tumor relatat mal-kura 91 ġimgħa wara t-tmiem tal-kura. Taht dawn il-kundizzjonijiet, kien hemm tendenza lineari sinifikanti bid-doża għall-inċidenza ta' polipi stromali endometrijali tal-qarn uterin (uterine horn endometrial stromal polyps) u sarkomi stromali endometrijali kombinati. Minhabba l-mekkanizmu tal-azzjoni tiegħu, irinotecan huwa kkunsidrat bħala karċinoġen potenzjali.

Tossiċità riproduttiva

Ma sarux studji dwar it-tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp b'ONIVYDE pegylated liposomal. Irinotecan mhux lipożomali kien teratoġeniku fil-firien u fil-fniek f'doži inqas mid-doża terapewtika umana. Fil-firien, il-frieħ imwiela minn annimali kkurati u li kellhom anormalitajiet esterni urew tnaqqis fil-fertilità. Dan ma ġiex osservat fi frieħ morfoloġikament normali. Fil-firien tqal, kien hemm tnaqqis fil-piż tal-plaċenta, u fil-frieħ kien hemm tnaqqis fil-vijabbiltà tal-fetu u zieda ta' anormalitajiet fl-imġiba.

Irinotecan mhux lipożomali kkważa atrofija tal-organi riproduttivi tal-irġiel kemm fil-firien kif ukoll fil-klieb wara doži multipli kuljum ta' 20 mg/kg u 0.4 mg/kg, rispettivament. Dawn l-effetti kienu riversibbli wara l-waqfien tal-kura.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Liposome forming lipids

1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)

Cholesterol

N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine (MPEG-2000-DSPE)

Eċċipjenti oħrajn

Sucrose octasulphate

2- [4- (2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl] ethanesulfonic acid (buffer ta' HEPES)

Sodium chloride

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompattibbiltajiet

ONIVYDE pegylated liposomal m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

Wara d-dilwizzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika għad-dispersjoni dilwita għall-infużjoni ntweriet f'temperatura ta' 15-25°C għal sa 6 sigħat jew fil-frigġ (2°C-8°C) għal mhux aktar minn 24 siegħa.

Minn aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-frizja.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ ta' Tip I b'tapp tal-chlorobutyl griż u sigill tal-aluminju b'għatu flip-off li fih 10 mL ta' konċentrat.

Kull pakkett fih kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

ONIVYDE pegylated liposomal huwa prodott mediċinali ċitotossiku, u għandu jkun hemm attenzjoni fl-immaniġġjar tiegħu. Huwa rakkomandat l-użu ta' ingwanti, nuċċali u lbies protettivi meta

ONIVYDE pegylated liposomal jiġi mmaniġġjat jew amministrat. Jekk id-dispersjoni tmiss mal-ġilda, il-ġilda għandha tinħasel immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u l-ilma. Jekk id-dispersjoni tmiss mal-

membrani mukuži, dawn għandhom jiġu mlaħalha sew bl-ilma. Impjegati tqal m'għandhomx jimmaniġġjaw ONIVYDE pegylated liposomal minhabba n-natura ċitotossika tal-prodott mediċinali.

Preparazzjoni tad-dispersjoni u l-amministriazzjoni

ONIVYDE pegylated liposomal huwa fornut bħala dispersjoni lipożomali sterili f'konċentrazzjoni ta' 4.3 mg/mL u għandu jiġi dilwit qabel ma jingħata bl-użu ta' labra mhux akbar minn 21 gauge. Iddilwixxi b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 5% ta' glucose jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) ta' sodium chloride biex tipprepara dispersjonidattata tad-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal dilwit sal-volum finali ta' 500 mL. Hallat id-dispersjoni dilwita billi taqilbu bil-mod ta' taħt fuq. Id-dispersjoni dilwita hija ċara li tagħti ftit fl-abjad sa ftit opalexxenti u mingħajr frak vizibbli.

Għall-kura tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'adenokarċinoma metastatika tal-frixa, ONIVYDE pegylated liposomal għandu jingħata qabel oxaliplatin, segwit minn LV, segwit minn 5-FU. Għall-kura ta' adenokarċinoma metastatika tal-frixa f'pazjenti adulti li pprogressaw wara terapija bbażata fuq gemcitabine, ONIVYDE pegylated liposomal għandu jingħata qabel LV segwit minn 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal m'għandux jingħata bħala injezzjoni f'daqqa jew bħala dispersjoni mhux dilwita.

Għandhom jiġu segwiti tekniki asettiċi waqt il-preparazzjoni tal-infużjoni. ONIVYDE pegylated liposomal għandu jintuża darba biss.

Għandha tingħata attenzjoni biex jiġi evitat ħruġ ta' likwidu mill-vini, u s-sit tal-infużjoni għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' infjammazzjoni. Jekk isehħ ħruġ ta' likwidu mill-vini, huwa rakkomandat li s-sit jitlaħlaħ b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%) u/jew b'ilma sterili u għandu jiġi applikat is-silġ.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1130/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 1-14 ta' Ottubru 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 1-16 ta' Lulju 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Franza

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ONIVYDE pegylated liposomal 4.3 mg/mL konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni irinotecan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett wiehed ta' 10 mL ta' konċentrat fih 43 mg bażi ħielsa anidra ta' irinotecan (bħala melħ ta' irinotecan sucrosofate f' formulazzjoni lipożomali pegilata).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti
DSPC
Cholesterol
MPEG-2000-DSPE
Sucrose octasulphate
HEPES buffer
Sodium chloride
Ilma għall-injezzjonijiet
Aqra l-fuljett tal-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni.
43 mg/10 mL
Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għandu jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecan) mhuwiex ekwivalenti għall-formulazzjonijiet mhux lipożomali. Tibdilhomx.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN
--

Ċitotossiku: użah b'attenzjoni u jeħtiegħ rimi b'rekwiżiti speċjali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/16/1130/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM</i>
--

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ONIVYDE pegylated liposomal 4.3 mg/mL konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni
irinotecan
Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

43 mg/10 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

ONIVYDE pegylated liposomal 4.3 mg/mL konċentrat għal dispersjoni għall-infużjoni irinotecan

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum ONIVYDE pegylated liposomal u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża ONIVYDE pegylated liposomal
3. Kif għandek tuża ONIVYDE pegylated liposomal
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen ONIVYDE pegylated liposomal
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum ONIVYDE pegylated liposomal u għalxiex jintuża

X'inhum ONIVYDE pegylated liposomal u kif jahdem

ONIVYDE pegylated liposomal huwa medicina ta' kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva irinotecan. Din is-sustanza attiva tinżamm f'particelli lipidi (tax-xaħam) żgħar li jissejġu liposomi.

Irinotecan jappartjeni għal grupp ta' medicini kontra l-kanċer imsejha 'inibituri ta' topoisomerase'. Dan jimblokka enzima msejha topoisomerase I, li hija involuta fid-diviżjoni tad-DNA taċ-ċelluli. Dan jimpedixxi liċ-ċelluli tal-kanċer milli jimmultiplikaw u jikbru u dawn eventwalment imutu.

Il-liposomi huma mistennija li jakkumulaw fit-tumur u jerġu l-medicina bil-mod maż-żmien, u dan jippermetti li taħdem għal żmien itwal.

Għalxiex jintuża ONIVYDE pegylated liposomal

ONIVYDE pegylated liposomal jintuża biex jikkura pazjenti adulti b'kanċer metastatiku tal-frixa (kanċer tal-frixa li diġà jkun infirex f'partijiet oħrajn tal-ġisem) li l-kanċer tagħhom ma ġiex ikkurat qabel jew li l-kura tal-kanċer preċedenti tagħhom kienet tinkludi medicina msejha gemcitabine.

Għal pazjenti li l-kanċer tagħhom ma ġiex ikkurat qabel, ONIVYDE pegylated liposomal jintuża flimkien ma' medicini oħra tal-kanċer, imsejha oxaliplatin, 5 fluorouracil u leucovorin.

Għal pazjenti li ġew ikkurati qabel b'gemcitabine, ONIVYDE pegylated liposomal jintuża flimkien ma' medicini oħrajn, imsejha 5-fluorouracil u leucovorin.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem ONIVYDE pegylated liposomal jew għaliex din il-medicina ġiet mogħtija lilek biss, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża ONIVYDE pegylated liposomal

Segwi bir-reqqa l-istruzzjonijiet kollha mogħtija lilek mit-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jkunu differenti mill-informazzjoni ġenerali li hemm f'dan il-pakkett.

Tużax ONIVYDE pegylated liposomal

- jekk għandek storja medika ta' allergija severa għal irinotecan, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tuża ONIVYDE pegylated liposomal

- jekk qatt kellek xi problemi fil-fwied jew suffejra
- jekk qatt kellek mard tal-pulmun jew fil-passat kont irċivejt medicini (fatturi li jstimulaw il-kolonji) biex jiżdied l-għadd tad-demem tiegħek, jew terapija ta' radjazzjoni
- jekk qed tiehu xi medicini oħra (ara sezzjoni "Medicini oħra u ONIVYDE pegylated liposomal")
- jekk qed tippjana li titlaqqam peress li ma jistax jingħata hafna tilqim waqt il-kimoterapija
- jekk qiegħed/qiegħda fuq dieta bl-ammont ta' teħid ta' sodium kkontrollat peress li din il-medicina fiha s-sodium.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier immedjatement waqt il-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal

- jekk inti thoss qtugħ ta' nifs f'daqqa, fwawar, ugiġħ ta' ras, raxx tal-ġilda jew ħorriqija (raxx bil-ħakk b'hotob minfuħin homor fuq il-ġilda li jidhru f'daqqa waħda), ħakk, nefha madwar l-għajnejn, għafis fis-sider jew fil-gerżuma matul jew ftit wara l-infużjoni tiegħek
- jekk ikollok deni, tertir ta' bard jew sintomi oħra tal-infezzjoni
- jekk ikollok dijarea b'ippurgar likwidu frekwenti u ma tistax tikkontrollah wara 12-il siegħa sa 24 siegħa ta' kura (ara hawn taħt)
- jekk ikollok qtugħ ta' nifs u sogħla
- jekk ikollok sinjali jew sintomi ta' embolu tad-demem, bħal ugiġħ f'daqqa u nefha f'riġel jew fi driegħ, bidu f'daqqa ta' sogħla, ugiġħ fis-sider jew diffikultà biex tiehu n-nifs.

X'tagħmel fil-każ ta' dijarea

Hekk kif isehh l-ewwel ippurgar likwidu, ibda ixrob volumi kbar ta' fluwidi biex iżżid l-ammont ta' likwidu f'gismek (eż. ilma, soda water, xorb bil-gass, soppa) biex tevita li titlef hafna likwidu u melh minn gismek. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih biex jagħtik kura adatta. It-tabib tiegħek jista' jagħtik medicina li fiha loperamide biex tibda l-kura mid-dar iżda din m'għandhiex tintuża għal iktar minn 48 siegħa konsekuttivi. Jekk l-ippurgar maħlul jippersisti, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Testijiet tad-demem u eżamijiet mediċi

Qabel ma tibda l-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal, it-tabib tiegħek se jwettaq testijiet tad-demem (jew eżamijiet mediċi oħra) biex jiddetermina l-aħjar doża tal-bidu għalik.

Se jkun meħtieġ li tagħmel testijiet (tad-demem jew oħrajn) waqt il-kura sabiex it-tabib ikun jista' jimmonitorja ċ-ċelluli tad-demem tiegħek u jevalwa kif qed tirrispondi għall-kura. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jaġġusta d-doża jew il-kura tiegħek.

Tfal u adolexxenti

ONIVYDE pegylated liposomal mhuwiex irrakkomandat għall-użu fl-adoloxxenti u fi tfal taħt l-età ta' 18-il sena.

Medicini oħra u ONIVYDE pegylated liposomal

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi medicini oħra.

Huwa importanti b'mod speċjali li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun ingħatajt irinotecan fi kwalunkwe forma qabel.

ONIVYDE pegylated liposomal m'għandux jintuża minflok mediċini oħra li fihom irinotecan għaliex dan iġib ruħu b'mod differenti meta jkun jinsab fil-liposomi milli meta jingħata fil-forma libera tiegħu.

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk diġà qed tiehu, jew dan l-aħħar haadt kimoterapija u/jew radjoterapija jew trattament bil-mediċina antifungali flucytosine.

Huwa importanti b'mod speċjali wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tiehu wkoll il-mediċini li ġejjin, peress li dawn inaqqsu l-livell ta' irinotecan f'gismek:

- phenytoin, phenobarbital jew carbamazepine (mediċini użati biex jikkuraw il-konvulżjonijiet u l-waqgħat)
- rifampicin u rifabutin (mediċini użati biex jikkuraw it-tuberkulożi)
- St. John's wort (mediċina bbażata fuq il-pjanti, użata biex tikkura d-depressjoni u burdati ta' dwejjajq)

Huwa importanti b'mod speċjali li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tiehu wkoll il-mediċini li ġejjin, peress li dawn iżidu l-livell ta' irinotecan f'gismek:

- ketoconazole, itraconazole or voriconazole (mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet fungali)
- clarithromycin (mediċina antibijotika użata biex tikkura l-infezzjonijiet batteriċi)
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir (mediċini kontra infezzjoni bl-HIV)
- regorafenib (mediċina użata biex tikkura ċerti forom ta' kanċer)
- telaprevir (mediċina użata biex tikkura marda tal-fwied imsejha epitate Ċ)
- nefazodone (mediċina użata biex tikkura d-depressjoni u burdati ta' dwejjajq)
- gemfibrozil (mediċina użata biex tikkura livelli għoljin ta' xaħam fid-demm)

ONIVYDE pegylated liposomal ma' ikel u xorb

Evita li tiekol grejpfruts u li tixrob meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tirċievi ONIVYDE pegylated liposomal peress li dan jista' jżid il-livell ta' irinotecan f'gismek.

Tqala, treddigh u fertilità

M'għandekx tingħata ONIVYDE pegylated liposomal jekk int tqila peress li dan jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila. Jekk qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek. Jekk tingħata ONIVYDE pegylated liposomal, m'għandekx tredda' sa xahar wara l-aħħar doża.

Qabel ma tiehu din il-mediċina kellem lit-tabib tiegħek dwar ir-riskju possibbli b'din il-mediċina u l-għażliet li jistgħu jippreservaw l-abbiltà tiegħek li jkollok it-tfal.

Waqt il-kura tiegħek b'ONIVYDE pegylated liposomal u għal seba' xhur wara l-kura, għandek tagħzel metodu effettiv ta' kontroll tat-tqala li jgħodd għalik sabiex tevita t-tqala f'dan il-perjodu ta' żmien. L-irġiel għandhom jużaw il-kondoms waqt il-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal u għal 4 xhur wara li din tintemm.

Jekk qed tredda' għid lit-tabib tiegħek. Jaf ma tingħatax ONIVYDE pegylated liposomal jekk tkun qed tredda' peress li jista' jkun ta' ħsara għat-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

ONIVYDE pegylated liposomal jista' jinfluenza l-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni (peress li bl-użu ta' ONIVYDE pegylated liposomal tista' tkun bi nġhas, stordut/a u għajjen/a). Għandek tevita li ssuq, tuża l-magni jew twettaq attivitajiet oħrajn li jehtieġu l-attenzjoni shiha jekk thossok bi nġhas, stordut/a u għajjen/a.

ONIVYDE pegylated liposomal fih is-sodium

Din il-medicina fiha 33.1 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 1.65 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dietta minn adult.

3. Kif għandek tuża ONIVYDE pegylated liposomal

ONIVYDE pegylated liposomal għandu jingħata biss minn professjonisti fil-kura medika li jkunu mħarrġa fl-ġhoti ta' medicini ta' kontra l-kanċer
Segwi bir-reqqa l-istruzzjonijiet kollha mogħtija lilek mit-tabib jew mill-infermier tiegħek.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar id-dożi li se tirċievi.

ONIVYDE pegylated liposomal jingħata bħala dripp (infużjoni) ġo vina, li għandha tieħu mill-inqas 90 minuta u għandha tingħata bħala doża waħda.

Jekk il-kanċer tiegħek ma ġiex ikkurat qabel, wara li tkun ingħatajt ONIVYDE pegylated liposomal, se tingħata tliet medicini oħra, oxaliplatin, leucovorin u 5 fluorouracil.

Jekk il-kanċer tiegħek ġie kkurat qabel b'medicina li tissejjaħ gemcitabine, wara li tkun ingħatajt ONIVYDE pegylated liposomal se tingħata żewġ medicini oħra, leucovorin u 5-fluorouracil.

Il-kura se tiġi ripetuta kull hmistax.

F'ċerti każijiet, jistgħu jkunu meħtieġa dożi iktar baxxi jew intervalli itwal tad-dożaġġ.

Tista' tirċievi medicina minn qabel kontra d-dardir u r-rimettar. Jekk kellek għaraq, brim fl-istonku u bżieq, flimkien ma' ppurgar u dijarea frekwenti li sehhew kmieni f'kura fil-passat b'ONIVYDE pegylated liposomal, tista' tirċievi medicini addizzjonali qabel ONIVYDE pegylated liposomal sabiex jiġi evitat jew jitnaqqsu dawn is-sintomi fiċ-ċikli tal-kura ta' wara.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Huwa importanti li tkun taf x'jistgħu jkunu dawn l-effetti sekondarji.

It-tabib tiegħek jista' wkoll jagħtik riċetta għal medicini oħrajn biex jgħinu fil-kontroll tal-effetti sekondarji tiegħek.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih dwar kwalunkwe wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- jekk inti thoss nefha taħt il-ġilda (anġjoedima) u/jew sintomi ta' reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi possibbli bħal qtugħ ta' nifs f'daqqa, fwawar, dardir, uġiġħ ta' ras, raxx tal-ġilda jew ħorriqija (raxx bil-ħakk b'ħafas ħomor minfuħin fuq il-ġilda li jidhru f'daqqa waħda), ħakk, nefha madwar l-għajnejn, tagħfis fis-sider jew fil-gerżuma matul jew ftit wara l-infużjoni. Reazzjonijiet allergiċi severi jistgħu jkunu fatali. L-infużjoni jista' jkollha bżonn li titwaqqaf u inti jista' jkollok bżonn li tiġi kkurat jew osservat għall-effetti sekondarji
- jekk ikollok id-deni, tertir ta' bard jew sinjali ta' infezzjoni (peress li dawn jista' jkollhom bżonn ta' kura immedjata)
- jekk ikollok dijarea severa u persistenti (ippurgar likwidu u frekwenti) - ara sezzjoni 2

L-effetti sekondarji l-oħra li ġejjin jistghu jseħhu:

Komuni hafna (jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10)

Bidliet fit-testijiet tal-laboratorju

- Livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demm (newtropenija u lewkopenija), Livell baxx ta' ċelluli tad-demm ħomor (anemija)
- Livell baxx ta' plejtlits fid-demm (tromboċitopenija)
- Livell baxx ta' melħ fil-ġisem (eż. tal-potassium, magnesium)
- Stonku u msarenDijarea (ippurġar frekwenti artab jew maħlul)
- Dardir u rimettar
- Uġiġh fl-istonku jew fiż-żona tal-imsaren
- Feriti fil-ħalq
- Sensittività u nefħa tal-kisja tal-apparat tad-diġestjoni (infjammazzjoni tal-mukuża)

Ġenerali

- Telf ta' piż
- Nuqqas ta' aptit
- Telf ta' fluwidu tal-ġisem (deidratazzjoni)
- Għeja u dgħufija ġeneralizzata
- Żamma anormali ta' fluwidu fil-ġisem li tikkawża nefħa fit-tessut affettwat (edema)
- Deni
- ĠildaTelf ta' xagħar mhux normali
- Sistema nervużaSturdament
- Ħsara fin-nervituri fid-dirgħajn u r-riġlejn li tikkawża uġiġh jew tneħħim, ħruq u tingiż (newropatija periferali)
- Paresteżija, sensazzjoni bħal tneħħim, tingiż, nuqqas ta' sensazzjoni
- Toghma ħażina fil-ħalq

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Bidliet fit-testijiet tal-laboratorju

- Livell baxx ta' subtip ta' ċelluli bojod tad-demm, imsejha limfoċiti b'funzjoni importanti għas-sistema immuni (limfopenija)
- Livell baxx ta' zokkor fid-demm (ipoglicemija)
- Livelli baxxi b'mod anormali fid-demm ta' albumina (proteina ewlenija fil-ġisem)
- Żidiet fl-enzimi tal-fwied (alanine aminotransferase jew aspartate aminotransferase jew Gamma-glutamyltransferase) fit-testijiet tad-demm tal-laboratorju
- Livelli għoljin fid-demm ta' alkaline phosphatase, proteina li tgħin proċessi kimiċi speċifiċi fil-ġisem li tinsab f'bosta partijiet tal-ġisem tiegħek. Livelli għoljin ta' alkaline phosphatase fid-demm tiegħek jistgħu jkunu sinjal ta' disturb tal-fwied jew tal-ghadam
- Żieda fil-livelli tal-bilirubina (pigment orranġjo-isfar, prodott tal-eliminazzjoni tat-tkissir normali ta' ċelluli ħomor tad-demm) f'kejl tal-laboratorju ieħor relatat mal-funzjoni tal-fwied
- Żieda f'kejl tal-laboratorju ieħor (żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali) relatat mal-funzjoni tas-sistema tal-koagulazzjoni tad-demm
- Żieda fil-kreatinina tad-demm, prodott li juri li l-kliwi mhux jaħdmu tajjeb

Stonku u msaren

- Infjammazzjoni tal-istonku u l-imsaren (gastroenterite)
- Infjammazzjoni fil-musrana (kolite), Infjammazzjoni tal-musrana li tikkawża dijarea (Enterokolite), Gass, Nefħa fiż-żaqq
- Indigestjoni
- Stitikezza
- Marda fejn l-aċidu tal-istonku jitla' fl-esofagu (Marda ta' rifless gastroesofagali)
- Diffikultà biex tibra' (Disfaġja)
- Murliti
- Ħalq xott

Ġenerali

- Sirdat
- Nuqqas ta' rqad

- Reazzjoni anormali għall-infuzjoni li tikkawża sintomi bħal qtugħ ta' nifs, fwawar, uġigh ta' ras, għafis fis-sider jew fil-gerżuma
- Tahbit tal-qalb mghaġġel
- Vista mċajpra
- Uġigh ta' ras

Gilda

- Hakk
- Gilda xotta
- Eruzzjoni tal-gilda
- Sindromu tal-idejn u s-saqajn – ħmura, nefha, u/jew uġigh fuq il-pala tal-idejn u/jew il-qiegh tas-saqajn
- Partijiet tal-gilda aktar skuri (iperpigmentazzjoni)

Sistema nervuża

- Sindromu li jissejjaħ sindromu kolinerġiku b'għaraq, saliva u uġigh addominali
- Tossicità li tikkawża disturb newroloġiku
- Sensazzjoni mhux pjaċevoli u anormali mal-mess
- Rogħda

Infezzjonijiet

- Infezzjonijiet, pereżempju infezzjonijiet fungali fil-ħalq (kandidjażi orali), deni b'għadd baxx ta' newtrofili fiċ-ċelluli bojod tad-demmm (newtropenija bid-deni), infezzjonijiet relatati mal-ġhoti tal-prodott f'vina
- Kumplikazzjoni potenzjalment ta' periklu għall-ħajja ta' reazzjoni mal-ġisem kollu għal infezzjoni (xokk settiku)
- Infezzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- Infezzjoni tal-apparat tal-awrina

Važi

- Pressjoni baxxa tad-demmm (ipotensjoni)
- Avvenimenti tromboemboliċi, formazzjoni ta' embolu tad-demmm f'važu (vina jew arterja) jew imbukkar tal-arterja ewlenija tal-pulmun jew waħda mill-fergħat tagħha (emboliżmu pulmonari), jew imblukkar minħabba embolu tad-demmm xi mkien ieħor fil-fluss tad-demmm (emboliżmu)

Pulmun u passaġġi tal-arja

- Indeboliment tal-vuċi, vuċi ħarxa jew eċċessivament ħoxna
- Qtugħ ta' nifs
- Infjammazzjoni tal-imnieher u l-gerżuma
- Sulluzzu
- Tinfarag

Kliewi

- Problemi f'daqqa bil-funzjoni tal-kliewi li jistgħu jwasslu għal deterjorament jew telf tal-funzjoni tal-kliewi

Muskoli

- Dgħufija tal-muskoli, Uġigh fil-muskoli, Kontrazzjonijiet anormali tal-muskoli

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Bidliet fit-testijiet tal-laboratorju

- Livelli baxxi tat-tipi kollha ta' ċelluli tad-demmm (panċitopenija)
- Anemija emolitika, tkissir eċċessiv ta' ċelluli ħomor tad-demmm
- Żieda fl-għadd ta' monoċiti, żieda fil-livell tad-demmm ta' monoċiti (subtip ta' ċellula bajda tad-demmm)
- Żieda fil-livell tad-demmm ta' troponina I, proteina li tghidlek jekk hemmx ħsara f'qalb
- Tnaqqis totali tal-proteina, tnaqqis fil-livell ta' proteina fid-demmm relatat mal-funzjoni tal-kliewi jew tal-fwied jew assorbiment ħażin
- Tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina mill-kliewi, livell imnaqqas ta' eliminazzjoni tal-kreatinina, li juri li l-kliewi mhux jaħdmu kif suppost
- Eċċess ta' proteina fl-awrina
- Livelli anormali ta' melħ fid-demmm
- Livell baxx ta' klorin fid-dem (ipokloremija)

- Livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-demmi li jikkawżaw sintomi speċjalment infjammazzjoni bl-uġiħ fil-ġogi (Gotta)
- Livell għoli ta' zokkor fid-demmi (iperglicemija)
- Defiċjenza tal-Hadid fid-demmi

Stonku u msaren

- Infjammazzjoni tal-esofagu (pajp tal-ikel)
- Infjammazzjoni tal-kisja tar-rektum (it-tmiem tal-musarana l-kbira)
- Imblukkar fil-parti tal-musarana li tagħti għal barra mill-istonku (Ostruzzjoni duwodenali)
- Kontrazzjonijiet anormali tal-muskolu fl-esofagu (tubu li jagħti mill-ħalq għall-istonku)
- Telf ta' moviment fil-muskoli tal-msaren (Ileus paralitiku)
- Nuqqas ta' kontroll fl-ippurgar (Inkontinenza anali), Tiċrita anali, Diffikultà fl-ippurgar (uġiħ, tbajja' jew ippurgar imblukkat)
- Passaġġ ta' demmi mill-mogħdija tal-anus (Ematokeżja)
- Fsada rettali
- Feriti bl-uġiħ ġewwa l-ħalq (Ulċera aftuża), Sensazzjoni anormali u mhux pjaċevoli fil-ħalq, Sensazzjonijiet bħal tneħħim, tingiż, nuqqas ta' sensazzjoni fil-ħalq, Infjammazzjoni tal-irkejjen tal-ħalq (jew kommissuri orali), Telf jew erożjoni tat-tessut tal-ħalq (ulċerazzjoni tal-ħalq)
- Disturb tal-islien
- Tahsir tas-snien, Disturb tal-ħanek, Marda tal-ħanek, Żieda fis-sensazzjoni jew sensittività tas-snien, Infjammazzjoni serja tal-ħanek
- Disturb tal-istonku, Infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku (Gastrite)
- Tifwiq (eruktazzjoni)
- Divertikulite (marda li taffettwa l-musarana)

Ġenerali

- Reazzjoni allergika għas-sustanza attiva jew l-eċċipjenti
- Irritazzjoni tal-għajnejn, Tnaqqis fil-preċiżjoni tal-vista, Konguntivite, ħmura u skumdità fl-għajnejn
- Vertiġni, sensazzjoni ta' tidwir
- Thossok ġeneralment ħażin (Telqa)
- Deterjorament tas-saħħa fiżika ġenerali
- Żona ħamra, bl-uġiħ u spiss minfuħa fuq parti tal-ġisem (Infjammazzjoni)
- Insuffiċjenza ta' organu wieħed jew aktar fl-istess ħin
- Anormalitajiet tas-sensazzjoni tat-temperatura, Temperatura tal-ġisem imkejla taħt 35°C (Ipotermja)
- Nefħa tax-xufftejn u l-wieċ
- Sintomi bħal ta' riħ, bħal temperatura għolja, uġiħ fil-ġriżmejn, imnieher iqattar, sogħla u sirdat
- Nuqqas ta' nutrizzjoni xierqa
- Żamma ta' fluwidu madwar it-tumur
- Għaraq eċċessiv
- Kesħa fl-estremijiet

Ġilda

- Ħorriqija (boċċi ħomor minfuħa)
- Tossiċità li tikkawża disturbi tad-dwiefer, Bidla fil-kulur tad-dwiefer
- Leżjoni tal-ġilda, Ħmura tal-ġilda (eritema), Ġilda xotta, Ġilda sensittiva
- Raxx b'leżjonijiet bħal infafet mimlija bil-materja (raxx pustulari)
- Infjammazzjoni tal-ġilda b'boċċi (Dermatite bulluża)
- Dermatite esfoljattiva ġeneralizzata, tfarfir jew tqaxxir tal-ġilda
- Petekji, tikek żgħar tad-demmi taħt il-ġilda u Telanġjektazja, vażi ħomor lineari żgħar vizibbli
- Marda infjammatorja li tikkawża rqajja' ħomor bil-qoxra fuq il-ġilda (Psorjażi)
- Nixfa tal-vulva u l-vagina

Sistema nervuża

- Aċċessjoni
- Fsada fil-moħħ (Emorraġija ċerebrali), Interruzzjoni f'daqqa tal-fluss tad-demmi fil-moħħ ikkawżata minn provvista tad-demmi imblukkata għal parti tal-moħħ (Puplesija iskemika), Interruzzjoni temporanja tal-fluss tad-demmi fil-moħħ (Attakk iskemiku temporanju)

- Nuqqas ta' kapaċità ta' xamm (anożmija), Telf tal-funzjonijiet tat-togħma tal-ilsien (agewżja)
- Thossok mhux sod jew sturdut (disturb fil-bilanċ)
- Ngħas eċċessiv
- Sensazzjoni mnaqqsa għall-mess, uġiġħ u temperatura
- Limitazzjonijiet fil-funzjonament konjittiv u l-hiliet (Diżabilità intellettuali) u Nuqqas mhux tas-soltu ta' enerġija u akutezza mentali (Letarġija)
- Nuqqas ta' kapaċità biex tiftakar l-affarijiet
- Sensazzjoni imminenti u temporanja ta' telf mis-sensi (presinkope) u Ħass ħażin (sinkope)
- Sensazzjoni ta' konfużjoni
- Newrożi (disturb mentali b'livelli għoljin ta' ansjetà) u dipressjoni

Infezzjonijiet

- Infjammazzjoni sistemika tal-ġisem, ikkawżata minn infezzjoni tal-marrara u l-kanali biljari (sepsis biljari)
- Deni kkawżat minn infezzjoni
- Infezzjoni batterika kkawżata minn batterju msejjah *Clostridium difficile*
- Infezzjoni tal-mukūza (Infezzjoni tal-kisja tal-kavitajiet tal-ġisem)
- Furunkle (bojl), infezzjoni batterika tal-follikuli tax-xagħar
- Infezzjoni tal-kaxxa tal-vuċi (laringite)
- Sinusite, infjammazzjoni tas-sinusis
- Infezzjoni tas-snien
- Infezzjoni fungali tal-ħalq
- Herpes simplex, Infezzjoni virali tal-ħalq (bħal feriti tal-ħalq) jew tal-ġenitali
- Infezzjoni mikotika tal-vulva u l-vaġina
- Axxess anali, żona anali minfuża fejn ingabret il-materja

Pulmun u passaġġi tal-arja

- Disponibbiltà mnaqqsa ta' ossiġenu għat-tessuti tal-ġisem jew Żieda fil-provvista tal-ossiġenu għat-tessuti u l-organi tal-ġisem
- Sogħla
- Infjammazzjoni fl-immieher
- Kollass tal-pulmun kollu jew parti minnu (atelektazi)
- Infjammazzjoni fil-pulmun (pulmonite, marda tal-pulmun interstizjali)

Uġiġħ

- Uġiġħ, Uġiġħ fis-sider mhux kardijaku, Uġiġħ fil-parti tal-abt, Uġiġħ fil-ġogi, Uġiġħ fid-dahar, Uġiġħ fl-ghadam, Uġiġħ fl-estremajiet, Uġiġħ u infjammazzjoni f'diversi ġogi (Poliartrite), Uġiġħ fil-ħalq u l-gerżuma (Uġiġħ orofaringeali)
- Uġiġħ fis-sider
- Uġiġħ fil-ħalq (Parestezija orali)
- Uġiġħ fil-ħanek
- Uġiġħ meta tgħaddi l-awrina

Qalb u važi

- Anġina pectoris - Uġiġħ fis-sider, fix-xedaq u fid-dahar, li jirriżulta minn sforz fiżiku u minhabba problemi bil-fluss tad-demem għall-qalb
- Attakk tal-qalb
- Tahbit tal-qalb bis-saħħa li jista' jkun rapidu jew irregolari
- Attività elettrika anormali tal-qalb li taffettwa r-ritmu tagħha (Titwil tal-QT tal-elettrokardjogramma)
- Pressjoni tad-demem għolja (ipertensjoni)
- Infjammazzjoni ta' vina (flebite)
- Jingema' d-demem taħt il-ġilda (Ematoma)

Fwied

- Infjammazzjoni tal-kanal biljari, normalment ikkawżata minn batterji (Kolangite)
- Infjammazzjoni tal-fwied b'reazzjoni għal ċerti sustanzi
- Tnaqqis fil-fluss tal-bili mill-fwied minhabba mblukkar (Kolestaži)
- Ċitolizi epatika, infjammazzjoni tal-fwied b'żieda fil-livelli tad-demem ta' transaminases, kimiċi tad-demem mill-fwied li jgħidulek kif qed jaħdem il-fwied

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji, tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina

5. Kif tahzen ONIVYDE pegylated liposomal

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-kunjett wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Ahzen fi friġġ (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Ladarba l-konċentrat ikun ġie dilwit għall-infużjoni b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glucose ta' 5% jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%), id-dispersjoni għandha tintuża mill-aktar fis possibbli, iżda tista' tinhażen f'temperatura ambjentali (15°C sa 25°C) għal sa 6 sigħat. Id-dispersjoni dilwita għall-infużjoni tista' tinhażen fil-friġġ (2°C - 8°C) għal mhux aktar minn 24 siegħa qabel l-użu. Għandha tiġi protetta mid-dawl, u m'għandhiex tiġi ffriżata.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih ONIVYDE pegylated liposomal

- Is-sustanza attiva hi irinotecan. Kunjett wiehed ta' 10 mL ta' konċentrat fih 43 mg bażi hielsa anidra ta' irinotecan (bhala melħ ta' sucrosofate f'formulazzjoni lipożomali pegilata).
- Is-sustanzi l-oħra huma: 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC); cholesterol, N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine (MPEG-2000-DSPE); sucrose octasulphate; 2- [4- (2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethanesulfonic acid (HEPES buffer); sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet. ONIVYDE pegylated liposomal fih is-sodium. Jekk inti qiegħed fuq dieta kkontrollata ta' sodium, ara sezzjoni 2.

Kif jidher ONIVYDE pegylated liposomal u l-kontenut tal-pakkett

ONIVYDE pegylated liposomal huwa fornut bhala dispersjoni liposomal isotonika opaka bajda tagħti ftit fl-isfar f'kunjett tal-ħġieġ.

Kull pakkett fih kunjett wiehed b'10 mL ta' konċentrat.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

Manifattur

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel.: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 528 52 80

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Sverige

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:**Kif tipprepara u tagħti ONIVYDE pegylated liposomal**

- ONIVYDE pegylated liposomal huwa fornut bħala dispersjoni lipożomali sterili f'koncentrazzjoni ta' 4.3 mg/mL u għandu jiġi dilwit qabel ma jingħata bl-użu ta' labra mhux akbar minn 21 gauge. Iddilwixxi b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 5% ta' glucose jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) ta' sodium chloride, biex tipprepara dispersjoni adattata tad-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal dilwit sal-volum finali ta' 500 mL. Hallat id-dispersjoni dilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod.
- Fil-kura tal-ewwel linja ta' adenokarcinoma metastatika tal-frixa, ONIVYDE pegylated liposomal għandu jingħata qabel oxaliplatin, segwit minn leucovorin wara 5-fluorouracil.
- Fil-kura ta' adenokarcinoma metastatika tal-frixa f'pazjenti li pprogressaw wara terapija bbażata fuq gemcitabine, ONIVYDE pegylated liposomal għandu jingħata qabel leucovorin segwit minn 5-fluorouracil.
- ONIVYDE pegylated liposomal m'għandux jingħata bħala injezzjoni f'daqqa jew bħala dispersjoni mhux dilwita.
- Għandhom jiġu segwiti tekniki asettiċi waqt il-preparazzjoni tal-infużjoni. ONIVYDE pegylated liposomal għandu jintuża darba biss.
- Minn aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża malajr kemm jista' jkun wara d-dilwizzjoni. Id-dispersjoni dilwita għall-infużjoni tista' tinħażen f'temperatura ambjentali (15°C sa 25°C) għal sa 6 sigħat jew fil-frigġ (2°C - 8°C) għal mhux aktar minn 24 siegħa qabel l-użu. Għandha tiġi protetta mid-dawl, u m'għandhiex tiġi ffrizata.
- Għandha tingħata attenzjoni biex jiġi evitat hrug ta' likwidu mill-vini, u s-sit tal-infużjoni għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' infjammazzjoni. Jekk isehh hrug ta' likwidu mill-vini, huwa rakkomandat li s-sit jitlaħlaħ b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%) u/jew b'ilma sterili u għandu jiġi applikat is-silġ.

Kif timmaniġġja u tarmi ONIVYDE pegylated liposomal

- ONIVYDE pegylated liposomal huwa mediċina ċitotossiku, u għandu jkun hemm attenzjoni fl-immaniġġjar tiegħu. Huwa rakkomandat l-użu ta' ingwanti, nuċċali u lbies protettiv meta ONIVYDE pegylated liposomal jiġi mmaniġġjat jew amministrat. Jekk id-dispersjoni tmiss mal-ġilda, il-ġilda għandha tinħasel immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u l-ilma. Jekk id-dispersjoni tmiss mal-membrani mukużi, dawn għandhom jiġu mlaħalha sew bl-ilma. Impjegati tqal m'għandhomx jimmaniġġjaw ONIVYDE pegylated liposomal minħabba n-natura ċitotossika tal- mediċina.
- Kull fdal tal- mediċina li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.