

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĆINALI**

ONIVYDE pegylated liposomal 4.3 mg/mL konċentrat għal dispersjoni ghall-infuzjoni

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

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

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

Eċċipjent b'effett magħruf:

Millilitru wieħed ta' konċentrat fih 0.144 mmol (3.31 mg) ta' sodium.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## **3. GHAMLA FARMAČEWTIKA**

Konċentrat għal dispersjoni ghall-infuzjoni

Dispersjoni lipsomali isotonika opaka bajda li tagħti ftit fl-isfar.

Il-konċentrat għandu pH ta' 7.2 u ożmolalitā 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'adenokarċinoma metastatika tal-frixa,
- flimkien ma' 5-FU u LV, għall-kura ta' adenokarċinoma metastatika tal-frixa, f'pazjenti adulti li mxewx '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 esperenzati fl-użu tat-terapiji kontra l-kanċer.

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

### Pożologija

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'  $50 \text{ mg/m}^2$  ġol-vini għal 90 minuta, segwita minn oxaliplatin  $60 \text{ mg/m}^2$  ġol-vini għal 120 minuta, segwita minn LV  $400 \text{ mg/m}^2$  ġol-vini għal 30 minuta, segwita minn 5-FU  $2,400 \text{ mg/m}^2$  ġol-vini għal 46 siegħa. Dan il-kors għandu jingħata kull ġimħtejn.

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

Id-doža tal-bidu rakkomandata ta' ONIVYDE pegylated liposomal f'pazjenti magħrufa li huma omożigu ġi għall-allel UGT1A1\*28 ma tinbidilx u tibqa' ta' 50 mg/m<sup>2</sup> mogħtija ġol-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-doža rakkomandata u l-kors ta' ONIVYDE pegylated liposomal huma 70 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini fuq perjodu ta' 90 minuta, segwiti minn LV 400 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta, segwiti minn 5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini fuq perjodu ta' 46 siegħa, mogħtija kull ġimaginej.

Għandha tiġi kkunsidrata doža tal-bidu mnaqqsa ta' ONIVYDE pegylated liposomal ta' 50 mg/m<sup>2</sup> għal pazjenti magħrufa li huma omożigot ġi għall-allel UGT1A1\*28 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Żieda fid-doža ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 70 mg/m<sup>2</sup> għandha tiġi kkunsidrata jekk dan kien tollerat f'ċikli sussegamenti.

#### Premedikazzjoni

Huwa rakkomandat li l-pazjenti jirċievu premedikazzjoni b'doži standard ta' dexamethasone (jew korikosterojdi ekwivalenti) flimkien ma' antagonist 5 HT<sub>3</sub> (jew antiemetiċi oħrajin) mill-inqas 30 minuta qabel l-infuzjoni ta' ONIVYDE pegylated liposomal.

#### Aġġustament tad-doža

Il-modifikazzjonijiet kollha tad-doža għandhom ikunu bbażati fuq l-agħar tossiċità ta' qabel. Id-doža LV ma tehtieġx aġġustament.

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

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

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

<b>Grad ta' tossicità (valur) skont NCI CTCAE<sup>†</sup></b>	<b>Agġustamenti ta' ONIVYDE pegylated liposomal/Oxaliplatin/5-FU</b>	
<b>Tossiċitajiet mhux ematologici<sup>‡</sup></b>		
<u>Dijarea</u>	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm id-dijarea titjieb għal ≤ Grad 1 (2-3 darbiet ta' ppurgar/kuljum aktar mill-frekwenza ta' qabel il-kura).	
<i>Grad 2</i>	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm id-dijarea titjieb għal ≤ Grad 1 (2-3 darbiet ta' ppurgar/kuljum aktar mill-frekwenza ta' qabel il-kura).	
<i>Grad 3 jew 4</i>	<b>L-ewwel okkorrenza</b>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 80 % tad-doża inizjali Naqqas id-doża ta' oxaliplatin u 5-FU b'20 %
	<b>It-tieni okkorrenza</b>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 65 % tad-doża inizjali Naqqas id-doża ta' oxaliplatin u 5-FU bi 15 % addizzjonali
	<b>It-tielet okkorrenza</b>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 50 % tad-doża inizjali Naqqas id-doża ta' oxaliplatin u 5-FU bi 15 % addizzjonali
	<b>Ir-raba' okkorrenza</b>	Waqqaf il-kura
<u>It-tossiċitajiet l-oħra kollha*</u> <i>Grad 3 jew 4</i>	<b>L-ewwel okkorrenza</b>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 80 % tad-doża inizjali Naqqas id-doża ta' oxaliplatin u 5-FU b'20 %
	<b>It-tieni okkorrenza</b>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 65 % tad-doża inizjali Naqqas id-doża ta' oxaliplatin u 5-FU bi 15 % addizzjonali
	<b>It-tielet okkorrenza</b>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 50 % tad-doża inizjali Naqqas id-doża ta' oxaliplatin u 5-FU bi 15 % addizzjonali
	<b>Ir-raba' okkorrenza</b>	Waqqaf il-kura
<i>Għal dardir u rimettar ta'</i> <i>Grad ≥ 3</i>	Naqqas id-doża biss jekk isseħħ minkejja terapija antiemetika ottimali	
<u>Sindromu tal-idejn u tas-saqajn:</u> <u>Grad 3 jew 4</u>	<b>L-ewwel okkorrenza</b>	Waqqaf il-kura
<u>Tossiċità newroċebbellari ta' kwalunkwe Grad jew tossiċità kardijaka ta' ≥ Grad 2</u>	<b>L-ewwel okkorrenza</b>	Waqqaf il-kura
<u>Reazzjoni anafilattika</u>	<b>L-ewwel okkorrenza</b>	Waqqaf il-kura
<u>Marda interstizjali tal-pulmun</u>	<b>L-ewwel okkorrenza</b>	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 omožiguži ghall-allel UGT1A1\*28 għandhom jibdew 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/m<sup>2</sup> ONIVYDE pegylated liposomal u ma jżidux id-doża għal 70 mg/m<sup>2</sup>, l-ewwel tnaqqis fid-doża rakkomandat huwa ta' 43 mg/m<sup>2</sup> u t-tieni tnaqqis fid-doża huwa ta' 35 mg/m<sup>2</sup>. Il-pazjenti li jeħtiegu aktar tnaqqis fid-doża għandhom iwaqqfu l-kura.

Il-pazjenti li huma magħrufin li huma omożiguži għal UGT1A1\*28 u mingħajr tossiċitajiet relatati mal-mediċina matul l-ewwel ċiklu ta' terapija (doża mnaqqsa ta' 50 mg/m<sup>2</sup>), tista' tiżdidilhom id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal doża totali ta' 70 mg/m<sup>2</sup> 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 omożiguži għal UGT1A1\*28**

<b>Grad ta' tossiċità (valur) skont NCI CTCAE<sup>1</sup></b>	<b>Aġġustament ta' ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (għal pazjenti mhux omożiguži għal UGT1A1*28)</b>	
<b>Tossiċitajiet ematologici</b>		
<b>Newtropenija</b>	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm l-ghadd assolut tan-newtropili jkun $\geq 1,500 \text{ cellula/mm}^3$	
<b>Grad 3 jew Grade 4 (<math>&lt; 1,000 \text{ cellula/mm}^3</math>) jew deni newtropeniku</b>	<b>L-ewwel okkorrenza</b>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 50 mg/m <sup>2</sup> Naqqas id-doża ta' 5-FU b'25% (1,800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>It-tieni okkorrenza</b>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 43 mg/m <sup>2</sup> Naqqas id-doża ta' 5-FU b'25% addizzjonali (1,350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>It-tielet okkorrenza</b>	Waqqaf il-kura
<b>Tromboċitopenija</b>	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm l-ghadd tal-plejtlits ikun $\geq 100,000 \text{ plejtit/mm}^3$	
<b>Lewkopenija</b>	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.	
<b>Tossiċitajiet mhux ematologici<sup>2</sup></b>		
<b>Dijarea</b>	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm id-dijarea tirrisolvi għal $\leq \text{Grad 1}$ (2-3 darbiet ta' ppurgar/kuljum aktar mill-frekwenza ta' qabel il-kura).	
<b>Grad 2</b>	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm id-dijarea tirrisolvi għal $\leq \text{Grad 1}$ (2-3 darbiet ta' ppurgar/kuljum aktar mill-frekwenza ta' qabel il-kura).	
<b>Grad 3 jew 4</b>	<b>L-ewwel okkorrenza</b>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 50 mg/m <sup>2</sup> Naqqas id-doża ta' 5-FU b'25% (1,800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>It-tieni okkorrenza</b>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 43 mg/m <sup>2</sup> Naqqas id-doża ta' 5 FU b'25% addizzjonali (1,350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>It-tielet okkorrenza</b>	Waqqaf il-kura
<b>Dardir/rimettar</b>	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm id-dardir/rimettar jirrisolvi għal $\leq \text{Grad 1}$ jew għal-linja bażi	
<b>Grad 3 jew 4(minkejja t-terapija antiemetika)</b>	<b>L-ewwel okkorrenza</b>	Ottimizza t-terapija antiemetika Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 50 mg/m <sup>2</sup>

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

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

<sup>2</sup> Huma eskuži 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 tossicitajiet ta' Grad 3-4 f'pazjenti li huma omożiguži għal UGT1A1\*28**

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

<sup>1</sup> NCI CTCAE = Kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer dwar Terminologija Komuni għal Reazzjonijiet Avversi, il-verżjoni kurrenti

<sup>2</sup> Huma eskuži l-astenja u l-anoressija; L-astenja u l-anoressija ta' Grad 3 m'għandhomx bżonn aġġustament fid-doża

<sup>3</sup> F'każ ta' żieda fid-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 70 mg/m<sup>2</sup> jekk dan kien ittollerat f'ċikli sussegwenti, il-modifikasi 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-užu ta' ONIVYDE pegylated liposomal għandu jiġi evitat f'pazjenti b'bilarubina > 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 ħafif sa moderat tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). ONIVYDE pegylated liposomal mhuwiex rakkomandat għall-užu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (CLcr < 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. Mux irrakkomandat aġġustament fid- doża.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

### Metodu ta' kif għandu jingħata

ONIVYDE pegylated liposomal huwa għal užu 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 jittieħdu qabel tmiss il-prodott medicinali jew qabel tagħti l-prodott medicinali*

ONIVYDE pegylated liposomal huwa prodott medicinali čitotossiku. Huwa rakkomandat l-užu ta' ingwanti, nuċċali u lbies protettiv meta ONIVYDE pegylated liposomal jiġi mmaniġġjat jew amministrat. Nisa tqal li jkunu parti mill-istaff m'għandhomx jidher ONIVYDE pegylated liposomal.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

Treddiġ (ara sezzjoni 4.6).

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-užu**

### Generali

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

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

Fin-numru limitat ta' pazjenti b'esponent minn qabel għal irinotecan mhux lipożomali, ma ntware l-ebda beneficiċju ta' ONIVYDE pegylated liposomal.

## Majelosoppressjoni/newtropenija

Waqt il-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal huwa rakkomandat monitoraġġ tal-ġhadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demm. Il-pazjenti għandhom ikunu konxji mir-riskju ta' newtropenija u tas-sinifikat tad-den Newtropenija bid-deni (temperatura tal-ġisem ta' > 38°C u ġhadd tan-newtrophili ta' ≤ 1000 ċelluli/mm<sup>3</sup>) għandha tīgħi kkurata b'urgenza fl-isptar b'antibijotici bi spettru wiesa' ġol-vini. Sepsis b'deni newtropeniku u xokk settiku konsegwenti b'eżitu fatali ġew osservati f'pazjenti b'adenokarċinoma pankreatika kkurati b'ONIVYDE pegylated liposomal.

F'pazjenti li kellhom avvenimenti ematologici severi, huwa rakkomandat it-tnejja 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 jžid ir-riskju ta' newtropenija severa jew ta' newtropenija bid-deni wara l-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-ġhadd tad-demm, u l-użu ta' fatturi ta' tkabbir tal-majelojdi għandu jiġi kkunsidrat għal pazjenti b'passat ta' radjazzjoni addominali. Għandha tīgħi 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 medicinali kimoterapewtiċi inkluż ONIVYDE pegylated liposomal tista' tirriżulta f'infezzjonijiet serji jew fatali; għalhekk il-vaċċinazzjoni b'tilqima ħajja għandha tīgħi 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 għietx identifikata. Għandha tingħata kunsiderazzjoni biex jiġi sostitwiti terapiji li jindu ċu mhux bl-enzimi mill-inqas ġimaghtejn 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, nefazodone, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazole). L-inibituri qawwija ta' CYP3A4 għandhom jitwaqqfu mill-inqas ġimħa 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 terapewtiku jew profilattiku għandu jiġi kkunsidrat ħlief jekk ikun kontraindikat. 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 maħlul jista' jirriżulta f'deideħ tazzjoni, żbilanc fl-elettroliti, kolite, ulċerazzjoni gastrointestinali (GI), infezzjoni jew sepsis.

Hekk kif iseħħ l-ewwel ippurgar maħlul, il-pazjent għandu jibda jixrob ammonti kbar ta' likwidu li jkun fi l-elettroliti. Il-pazjenti għandu jkollhom loperamide (jew ekwivalenti) disponibbli fil-pront biex jibdew il-kura għal dijarea li ddu ma sseħħ. Loperamide għandu jinbeda fl-ewwel okkorrenza ta' ppurgar iffurmat hażin jew maħlul 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' xaham.

Jekk id-dijarea tippersisti waqt li l-pazjent ikun fuq loperamide għal iktar minn 24 siegħa, għandha tiġi kkunsidra z-żieda ta' appoġġ antibijotiku orali (eż. fluoroquinolone għal 7 ijiem). Loperamide m'għandux jintuża għal iktar minn 48 siegħa konsekutivi minħabba 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 jinbeda čiklu 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 kolinergiċi

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

### Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva inkluż reazzjonijiet relatati ma' infużjoni akuta

Ir-reazzjonijiet ta' infużjoni li primarjament jikkonsistu f'raxx, urtikarja, edima periorbitali jew prurite ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal. Seħħew avvenimenti ġodda (kollha ta' grad 1 jew grad 2) ġeneralment kmieni matul il-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal, b'2 pazjenti minn 10 biss li ġew innutati bl-avvenimenti wara l-hames doża. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, inkluża reazzjoni għall-infużjoni akuta, reazzjoni ana filattika/ana filattojde u anġjoedima jistgħu jseħħu. ONIVYDE pegylated liposomal għandu jitwaqqaf fil-każ ta' reazzjonijiet ta' sensittività 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 mmonitorati għal sinjali ta' infezzjonijiet.

### Disturbi vaskulari

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

### Tossiċità pulmonari

Seħħew 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 għet-ġiet irrapportata f'0.3 % tal-pazjenti li rċevew ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' oxaliplatin u 5-FU/LV. Fatturi ta' riskju jinklu marda tal-pulmun eżistenti minn qabel, l-użu ta' prodotti medicinali pnevmotossici, fatturi li jistimulaw il-kolonji, jew li tkun ġiet riċevuta qabel terapija ta' radjazzjoni. Il-pazjenti b'fatturi ta' riskju għandhom jiġi mmonitorati mill-qrib għal sintomi respiratorji qabel u

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

### Indeboliment tal-fwied

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

### Pazjenti b'piż inqas milli suppost (indici tal-massa tal-gisem ta' < 18.5 kg/m<sup>2</sup>)

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-gisem ta' < 18.5 kg/m<sup>2</sup>.

### Eċċipjenti

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

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediciinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

L-informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' medicina 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 jindu ċu l-enzima CYP3A4, naqqis b'mod sostanzjali l-esponenti 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-ġħoti ta' ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4 jista' jnaqqas l-esponenti sistemiku ta' ONIVYDE pegylated liposomal.

#### *Inhibituri qawwija ta' CYP3A4 u inhibituri ta' UGT1A1*

Pazjenti li jkunu qed jirċievu irinotecan mhux lipożomali u ketoconazole, inhibituri ta' CYP3A4 u UGT1A1, żiedu l-esponenti ta' SN-38 b'109%. Għalhekk, l-ġħoti ta' ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' inhibituri oħra ta' CYP3A4 (eż-meraq tal-grejjfprut, clarithromycin, indinavir, itraconazole, lopinavir, nefazodone, neflifinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazole) jista' jid i-l-esponenti sistemiku ta' ONIVYDE pegylated liposomal. Skont l-interazzjoni tal-mediċina ta' irinotecan mhux lipożomali u ketoconazole, l-ġħoti ta' ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' inhibituri oħra ta' UGT1A1 (eż-atazanavir, gemfibrozil, indinavir, regorafenib) jista' jid ukoll l-esponenti sistemiku ta' ONIVYDE pegylated liposomal.

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

*Agenti antineoplastici* (inkluż flucytosine bħala promedicina għal 5-fluorouracil)  
Effetti avversi ta' irinotecan, bħal majelosoppressjoni, jistgħu jiġu aggravati minn aġenti antineoplastici oħra li għandhom profil ta' effett avvers simili.

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

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ**

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

Nisa li jistgħu johorġu 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-annimali (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, skont ir-riżultati mill-istudji tal-annimali u l-mekkaniżmu tal-azzjoni ta' irinotecan, ONIVYDE pegylated liposomal m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk dan ma jkunx meħtieġ b'mod ċar. Jekk ONIVYDE pegylated liposomal jintuża waqt it-tqala jew jekk il-pazjenta tinqabu tqila waqt li tkun qed jirċievi t-terapija, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar il-periklu potenzjali ghall-fetu.

##### Treddiġħ

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

##### Fertilità

M'hemmx dejta adegwata dwar l-impatt ta' ONIVYDE pegylated liposomal fuq il-fertilità tal-bniedem. Irinotecan mhux lipożomali ntweri li jikkawża atrofija tal-organi riproduttivi tal-irġiel u tan-nisa wara dozi multipli ta' irinotecan li nghataw kuljum fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Qabel il-bidu tal-ghoti 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 effett 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)*  
Gew irrapportati r-reazzjonijiet avversi li ġejjin, relatati mal-ghoti ta' ONIVYDE pegylated liposomal, fi 370 pazjent ikkurati flimkien ma' oxaliplatin/5-FU/LV, li qabel ma kinu ix-ċivew kimoterapija għal adenokarċinoma metastatika tal-frixa.

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

astenija, newtropenia, tnaqqis fl-ghadd ta' newtropili, 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 għat-twaqqif permanenti tiegħu seħħew f'9.5 % tal-pazjenti; ir-reazzjoni avversa l-aktar frekwenti li ririżultat fit-twaqqif kienet newtropenia.

It-tnaqqis fid-doža ta' ONIVYDE pegylated liposomal minħabba avvenimenti avversi (irrispettivament mill-valutazzjoni tal-kawżalità), seħħi fi 52.4 % tal-pazjenti; l-avvenimenti avversi l-aktar frekwenti li kienu jeħtieġu tnaqqis fid-doža ( $\geq 5\%$ ) kienu dijarea, dardir, newtropenia u tnaqqis fl-ghadd tan-newtropili.

ONIVYDE pegylated liposomal ġie sospiż minħabba avvenimenti avversi (irrispettivament mill-valutazzjoni tal-kawżalità), f'1.9 % tal-pazjenti; l-avvenimenti avversi l-aktar frekwenti li kienu jeħtieġu interruzzjoni kienu sensittività eċċessiva u reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni li seħħew 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 irrapportati 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, newtropenia, għeja, astenja, anemija, stomatite u deni. L-iktar reazzjonijiet avversi serji komuni ( $\geq 2\%$ ) tat-terapija b'ONIVYDE pegylated liposomal kienu dijarea, rimettar, newtropenia 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 rrapportati 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 esperienza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' ONIVYDE pegylated liposomal.

Ir-reazzjonijiet avversi li jistgħu jseħħu waqt il-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal qed jintwerew fil-qosor hawn taħt u huma pprezentati skont il-klassi tal-organi tas-sistema u l-kategorija tal-frekwenza (Tabella 4). Fi ħdan kull sistema tal-klassifika tal-organi u l-kategorija tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla 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 tittieħed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 4: Reazzjonijiet avversi rrapportati 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'esperienza ta' wara t-tqegħid fis-suq)
<b>Infezzjoni u infestazzjoni</b>		
Komuni	Sepsis, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, Infezzjoni b'Candida, Nażofaringite	Xokk settiku, Sepsis, Pulmonite, Newtropenia 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,	Sepsis biljari

<b>SOC Frekwenza*</b>	<b>Flimkien ma' oxaliplatin/5-FU/LV (f'NAPOLI-3)</b>	<b>Flimkien ma' 5-FU/LV (f'NAPOLI-1 u f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq)</b>
	Sinusite, Infezzjoni tas-snien, Infezzjoni mikotika vulvovaginali	
<b>Neoplažmi beninni, malinni u dawk mhux spċifikati (inkluži česti u polipi)</b>		
Mhux komuni	Edema peritumorali	
<b>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</b>		
Komuni ħafna	Anemija, Newtropenija, Trombočitopenija	Newtropenija, Lewkopenija, Anemija, Trombočitopenija
Komuni	Newtropenija bid-deni, Lewkopenija, Limfopenija	Limfopenija
Mhux komuni	Pančitopenija, Anemija emolitika	
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>		
Mhux komuni	Sensittività eċċessiva	Sensittività eċċessiva
Mhux magħruf		Reazzjoni anafilattika/anafilattojde, Angjoedima
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>		
Komuni ħafn	Ipokalemija, Tnaqqis fl-aplit,	Ipokalemija, Ipomanjesemija, Deidratazzjoni, Tnaqqis fl-aplit
Komuni	Deidratazzjoni, Iponatremija, Ipofosfatemija, Ipomanjesemija, Ipoalbuminemija, Ipokalċemija	Ipogliċemija, Iponatremija, Ipofosfatemja
Mhux komuni	Žbilanč fl-elettroliti, Iperkalċemija, Mewt taċ-ċelloli, Ipokloremija, Gotta, Ipergliċemija, Iperkalemija, Defiċjenza tal-hadid, Nutrizzjoni hażina	
<b>Disturbi psikjatriċi</b>		
Komuni		Nuqqas ta' rqad
Mhux komuni	Nuqqas ta' rqad, Stat ta' konfużjoni, Dipressjoni, Newroži,	
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>		
Komuni ħafna	Newropatija periferali, Tibdil fis-sens tat-togħma, Paresteżja	Sturdament
Komuni	Rogħda, Newrotossicità, Disesteżja, Sindromu kolinergiku, Uġiġħ ta' ras, Sturdament	Sindromu kolinergiku, Tibdil fis-sens tat-togħma
Mhux komuni	Aċċessjoni, Emorraġja cerebrali, Iskemija cerebrali, Puplesija iskemika, Anożmija, Agewsjja, Disturb tal-bilanč, Ipersomnija, Ipoestezja, Diżabilità intellettuali, Letargija, Indeboliment tal- memorja, Presinkope, Sinkope, Attakk iskemiku temporanju	
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>		
Komuni	Vista mċajpra	
Mhux komuni	Irritazzjoni tal-ghajnejn, Tnaqqis fl- akutezza viżiva	
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>		
Mhux komuni	Vertigni	
<b>Disturbi fil-qalb</b>		
Komuni	Takikardija	Ipotensjoni
Mhux komuni	Angina pectoris, Infart mijokardijaku akut, Palpitazzjonijiet	

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-tqegħid fis-suq)
<b>Disturbi vaskulari</b>		
Komuni	Ipotensjoni, Avvenimenti tromboemboliċi	Embolizmu pulmonari, Avvenimenti tromboemboliċi
Mhux komuni	Ipertensjoni, Kesha periferali, Ematoma, Flebite	
<b>Disturbi respiratori, toraciċi u medjastinali</b>		
Komuni	Embolizmu pulmonari, Sulluzzu, Dispnea, Epistassi	Dispnea, Disfonija
Mhux komuni	Uġiġ orofaringeali, Sogħla, Iperrossija, Infjammazzjoni nażali, Atelettassi, Disfonija, Pulmonite	Ipoksija
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>		
Komuni ħafna	Dijarea, Dardir, Rimettar, Uġiġ/skumdità fl-addome, Stomatite	Dijarea, Rimettar Dardir, Uġiġ fl-addome, Stomatite
Komuni	Kolite, Enterokolite, Stitikezza, Halq xott, Gass, Distensjoni addominali, Dispepsja, Marda tar-rifluss gastroesofagali, Murliti, Disfagja,	Kolite, Murliti
Mhux komuni	Tossicità gastrointestinali, Ostruzzjoni duwodenali, Inkontinenza anali, Ulċera aftuża, Disesteżja orali, Uġiġ fil-ħalq, Disturb tal-ilsien, Qsim anali, Kejlite angulari, Diskeżja, Paresteżja orali, Taħsir tas-snien, Eruktazzjoni, Disturb gastriku, Gastrite, Disturb tal-hanek, Uġiġ fil-ħanek, Ematokeżja, Iperesteżja tas-snien, Ileus paralitiku, Nefha tax-xufftejn, Ulċerazzjoni tal-ħalq, Spażmu esofagali, Marda perodontali, Emorragija rettali	Esofagite, Proktite
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>		
Komuni	Iperbilirubinemija	Ipoalbuminemija
Mhux komuni	Kolangite, Epatite tossika, Kolestaži, Čitolizi epatika,	
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>		
Komuni ħafna	Alopeċja	Alopeċja
Komuni	Ġilda xotta, Sindromu ta' eritrodisteżja tal-idejn u s-saqajn, Raxx, Iperpigmentazzjoni tal-ġilda	Pruritu
Mhux komuni	Pruritu, Iperidroži, Dermatite bulluża, Dermatite esfoljattiva generalizzata, Eritema, Tossicità tad-dwiefer, Papuli, Petekji, Psorjaži, Ġilda sensittiva, Esfoljazzjoni tal-ġilda, Leżjoni tal-ġilda, Telanġjektażja, Urtikarja	Urtikarja, Raxx, Tibdil fil-kulur tad-dwiefer
Mhux magħruf		Eritema
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>		
Komuni	Dghufija tal-muskoli, Mijalgija, Spażmi tal-muskoli	
Mhux komuni	Artralgja, Uġiġ fid-dahar, Uġiġ fl-ġħadam, Uġiġ fl-estremitajiet, Poliartrite	

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-tqegħid fis-suq)
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>		
Komuni	Koriment akut tal-kliewi	Insuffiċjenza akuta tal-kliewi
Mhux komuni	Indeboliment tal-kliewi, Insuffiċjenza tal-kliewi, Disurja, Proteinurja	
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b>		
Mhux komuni	Nixfa vulvovaginali	
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>		
Komuni ħafna	Astenija, Infjammazzjoni tal-mukuža	Deni, Edema periferali, Infjammazzjoni tal-mukuža, Astenija
Komuni	Deni, Edema, Sirdat	Reazzjoni relatata mal-infuzjoni, Edema
Mhux komuni	Telqa ġenerali, Deterjorament tas-saħħha fīžika ġenerali, Infjammazzjoni, Sindrome ta' disfunzjoni ta' bosta organi, Mard bhall-influwenza, Uġiġ fis-sider mhux kardijaku, Uġiġ asillari, Uġiġ fis-sider, Ipotermja, Uġiġ, Nefha tal-wieċċ, Intolleranza għat-temperatura, Xerożi	
<b>Investigazzjonijiet</b>		
Komuni ħafna	Tnaqqis fil-piż	Tnaqqis fil-piż
Komuni	Żieda fit-transaminases (ALT u AST), Żieda fil-fosfatażi alkalina tad-demm, Żieda fil-gamma-glutamyltransferase, Żieda fil-kreatinina tad-demm	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-kliewi, Titwil tal-QT tal-elettrokardjogramma, Żieda fl-ghadd ta' monoċċi, Żieda fit-troponina I	
<b>Koriment, avvelenament u komplikazzjonijiet</b>		
Komuni	Reazzjoni relatata mal-infuzjoni	

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

#### Deskrizzjoni ta' reazzjoniċi avversi magħżula

##### Majelosoppressjoni

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

Avvenimenti fatali kienu newtropenia bid-deni jew panċitopenja, li kull wieħed minnhom seħħew f'0.3 % tal-pazjenti li rċevew il-fergħa ta' NALIRIFOX.

###### *ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil u leucovorin*

Il-majelosopressjoni (newtropenia/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.

##### Newtropenia/lewkopenija

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

Lewkopenija ta' Grad 3 jew 4 seħħet f'0.8 % tal-pazjenti li rċevew 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 incidenza ogħla ta' newtropenija rrappurtata fil-fergħa ta' Gem+NabP. Newtropenija ta' Grad 3 jew 4, tnaqqis fl-ghadd ta' newtropili u newtropenija bid-deni seħħew f' 14.1 %, 9.7 % u 1.9 % (rispettivament) f' pazjenti li rċevel NALIRIFOX.

#### *ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil u leucovorin*

In-newtropenija/lewkopenija kienet l-iktar tossiċità ematoloġika importanti b'mod notevoli. Newtropenija ta' Grad 3 jew ogħla seħħet 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 newtropeniku/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 newtropenija 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 seħħet f' 0.5 % tal-pazjenti li rċevel NALIRIFOX.

#### *ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil and leucovorin*

Tromboċitopenija ta' Grad 3 jew ogħla seħħet 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 seħħet f' 7.3 % tal-pazjenti li rċevel NALIRIFOX.

#### *ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil u leucovorin*

Anemija ta' Grad 3 jew ogħla seħħet 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-kliewi

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

F'NAPOLI-3, indeboliment tal-kliewi seħħi f' 0.3 % tal-pazjenti u kien ta' Grad 3 jew 4, insuffiċjenza tal-kliewi seħħet bi Grad 1 sa 4 f' 0.5 % tal-pazjenti, li minnhom 0.3 % kienu ta' Grad 3 jew 4, koriment akut tal-kliewi seħħi bi Grad 1 sa 4 f' 1.1 % tal-pazjenti, li minnhom 0.8 % kienu ta' Grad 3 jew 4 fil-pazjenti li rċevel NALIRIFOX. Żieda fil-kreatinina tad-demm seħħet 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-kliewi seħħi bi Grad 1 jew 2 f' 0.3 % tal-pazjenti li rċevel NALIRIFOX. Kien hemm kaž wieħed (0.3 %) ta' insuffiċjenza tal-kliewi b'eżitu fatali fil-fergħa ta' NALIRIFOX.

#### *ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil u leucovorin*

F'NAPOLI-1, indeboliment tal-kliewi u insuffiċjenza akuta tal-kliewi ġew identifikati, b'mod ġenerali f' pazjenti li jkollhom il-volum eżawrit minħabba d-dardir/rimettar u/jew dijarea. Ġiet irrappurata insuffiċjenza akuta tal-kliewi 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 ogħla ta' dijarea rrappurtata fil-fergħa ta' NALIRIFOX għall-gradi kollha u għal grad 3 jew 4. Dijarea ta' Grad 1 sa 4 seħħet f' 64.3 % tal-pazjenti u dijarea ta' Grad 3 jew 4 seħħet fi 19.5 % tal-pazjenti li rċevel il-fergħa ta' NALIRIFOX.

F'pazjenti li rċevew NALIRIFOX, ġew irrappurtati manifestazzjonijiet ta' reazzjoni kolinergika bħal rinita, rinorrea, ipersekrezzjoni tas-saliva, fwawar, shana f'daqqa u żieda fid-dmugħ.

#### *ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil u leucovorin*

F'NAPOLI-1, seħħet dijarea ta' Grad 3 jew ta' Grad 4 fi 12.8% li rċivew ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV. Ghall-pazjenti li fihom id-dijarea li damet ma seħħet, il-ħin medjan għall-bidu tad-dijarea li seħħet tard kien ta' 8 ijiem mid-doża preċedenti ta' ONIVYDE pegylated liposomal. Dijarea li tibda kmieni, li tipikament tidher  $\leq 24$  siegha wara l-ghoti tad-doża, tista' sseħħ u normalment din tkun temporanja. Dijarea li tibda kmieni tista' tkun akkumpanjata minn sintomi kolinergici li jistgħu jinkludu rinita, salivazzjoni miżjudha, fwawar, dijaforesi, bradikardija, mioži u iperperistalsi li jistgħu jikkagħunaw brim addominali. Il-bidu ta' dijarea bikrija seħħ f'29,9% u avvenimenti kolinergici seħħew fi 3.4% li kienu qed jirċievu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

#### *Reazzjoni relatata mal-infūżjoni*

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

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

#### *ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-fluorouracil u leucovorin*

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

#### *Popolazzjonijiet speċjali oħrajn*

#### *Anzjani*

B'kolloks, ma ġew irrappurtati l-ebda differenzi kliniči magħġuri fis-sigurta bejn pazjenti li kellhom  $\geq 65$  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-sigurta 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 ogħla ta' twaqqif ġiet osservata għall-pazjenti ta'  $\geq 65$  sena minn dawk ta'  $< 65$  sena kkurati b'ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (14.8% kontra 7.9% rispettivament) u fxi każijiet, ir-reazzjonijiet avversi ma fiqux. Reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew ogħla u dawk li žviluppaw mill-kura, kienu aktar frekwenti f'pazjenti li kellhom  $< 65$  sena (84.1% u 50.8%) meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom  $\geq 65$  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'  $\leq 75$  sena (n=105) meta kienu kkurati b'ONIVYDE pegylated liposomal+ 5-FU/LV fi studju dwar adenokarċinoma pankreatika.

#### *Il-popolazzjoni Ażjatika*

F'NAPOLI-1, meta mqabbla ma' pazjenti Kawkasi, pazjenti Ażjatiċi ġew osservati b'inċidenza aktar baxxa ta' dijarea [14 (19.2%) minn 73 Kawkażu kellhom dijarea ta'  $\geq$  Grad 3, u 1 minn 33 (3.3%) Ażjatiku kelli dijarea ta'  $\geq$  Grad 3], iżda inċidenza ogħla u severità ogħla ta' newtropenija. F'pazjenti li kienu qed jirċievu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, l-inċidenza ta' newtropenija ta'  $\geq$  Grad 3 kienet ogħla fost il-pazjenti Ażjatiċi [18 minn 33 (55 %)] meta mqabbla ma' pazjenti Kawkasi [13 minn 73 (18 %)]. Deni newtropeniku/sepsis newtropeniku ġew irrappurati f'6 % tal-pazjenti Ażjatiċi meta mqabbla ma' 1 % tal-pazjenti Kawkasi. Dan huwa konsistenti mal-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni li wriet esponenti iktar baxx għal irinotegan u esponenti ogħla ghall-metabolit attiv tiegħu SN-38 fl-Ażjatiċi milli fil-Kawkasi.

### Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Fi studji kliniči dwar irinotecan mhux lipožomali mogħti fuq skeda ta' dožaġġ kull ġimgha, pazjenti b'livelli ta' bilirubina totali fis-serum modestament għoljin fil-linjal bażi (1.0 sa 2.0 mg/dl) kellhom probabbiltà akbar b'mod sinifikanti li jkollhom newtropenija fl-ewwel ċiklu ta' Grad 3 jew Grad 4 milli dawk b'livelli ta' bilirubina li kienu inqas minn 1.0 mg/dl.

### Pazjenti bl-allel UGT1A1

L-individwi li huma 7/7 omożigoti għall-allel UGT1A1\*28 huma f'riskju akbar għal newtropenija minn irinotecan mhux lipožomali. F'NAPOLI-1, il-frekwenza ta' newtropenija ta' Grad 3 f'dawn il-pazjenti [2 minn 7 (28.6 %)] kienet simili għall-frekwenza f'pazjenti mhux omożigoti għall-allel UGT1A1\*28 li rċivew doża tal-bidu ta' ONIVYDE pegylated liposomal ta' 70 mg/m<sup>2</sup> [30 minn 110 (27.3 %)] (ara sezzjoni 5.1). Din l-osservazzjoni ma għietx evalwata f'NAPOLI-3.

### Pazjenti b'piż inqas milli suppost (indici tal-massa tal-ġisem ta' < 18.5 kg/m<sup>2</sup>)

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 jeħtieġ tibdil fid-doża bħal dewmien tad-doża, tnaqqis fid-doża jew twaqqif tad-doża (ara sezzjoni 4.4). Din l-osservazzjoni ma għietx evalwata f'NAPOLI-3.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

### **4.9 Doża eċċessiva**

Fl-istudji kliniči, ONIVYDE pegylated liposomal ngħata f'doži sa 210 mg/m<sup>2</sup> lil pazjenti b'diversi kancers. Ir-reazzjonijiet avversi f'dawn il-pazjenti kienu simili għal dawk irrapportati bid-doża u l-kors rakkmandati.

Kien hemm rapporti ta' doża eċċessiva b'irinotecan mhux lipožomali f'doži sa bejn wieħed u ieħor id-doppju tad-doża terapewtika rakkmandata ta' irinotecan, li jistgħu jkunu fatali. L-iktar reazzjonijiet avversi sinifikanti rrappurtati kienu newtropenija severa u dijarea severa.

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

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIĆI**

### **5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: inibturi tat-topojsomerazi (TOP1). Kodiċi ATC: L01CE02

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Irinotecan huwa derivattiv ta' camptothecin. Camptothecins jaġixxu bħala inibituri specifici 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 waħda li jimblukkaw il-furketta ta' replikazzjoni tad-DNA u huma responsabbi għaż-ċitotossiċità. Irinotecan huwa metabolizzat minn carboxylesterase ġħal SN-38. SN-38 huwa bejn wieħed u iehor 1,000 darba iktar qawwi minn irinotecan bħala inibituri ta' topoisomerase I ippurifikat minn razez ta' ċelluli tat-tumur tal-bniedem u ta' annimali gerriema.

### Effetti farmakodinamici

Fil-mudelli tal-annimali, ONIVYDE pegylated liposomal wera li jestendi l-livelli tal-plažma ta' irinotecan u jtawwal l-esponenti ghall-metabolit attiv SN-38 fis-sit tat-tumur.

### Effikaċċja klinika u sigurtà

#### NAPOLI-3

Is-sigurtà u l-effikaċċja ta' ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' oxaliplatin, 5-fluorouracil u leucovorin (NALIRIFOX) gew evalwati f'NAPOLI-3, studju randomizzat, multiċentriku, open-label, ikkontrollat b'mod attiv li inkluda 770 pazjent b'adenokarċinoma metastatika tal-frixa li ma qabel ma kinux irċivew kimoterapija fl-ambjent metastatiku. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont ir-regjun, il-metastażiġiet tal-fwied u l-istatus ta' prestazzjoni ECOG. Il-pazjenti gew randomizzati (1:1) biex jirċievu waħda mill-ferghat ta' kura li ġejjin:

NALIRIFOX: ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni ġol-vini ġħal 90 minuta, segwita minn oxaliplatin 60 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni ġol-vini ġħal 120 minuta, segwita minn leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> ġil-vini ġħal 30 minuta, segwita minn 5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini ġħal 46 siegħa, mogħtija kull ġimħtejnej.

Gem+NabP: Nab-paclitaxel 125 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni ġol-vini ġħal 35 minuta, segwita minn gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini ġħal 30 minuta f'jiem 1, 8 u 15 ta' kull čiklu ta' 28 jum.

Il-pazjenti omożigużi ghall-allel UGT1A1\*28 bdew ONIVYDE pegylated liposomal bl-istess doża (50 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE pegylated liposomal) u gew immonitorjati mill-qrib għas-sigurtà.

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

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

Id-demografija tal-linjal bażi u l-karatteristiċi tal-pazjent kien: 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 % metastażiġiet tal-fwied.

NAPOLI-3 wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS u l-PFS ghall-fergha ta' NALIRIFOX fuq il-fergħa ta' Gem+NabP skont id-definizzjoni tal-istrati originali fil-pjan ta' analizi 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-fergha ta' NALIRIFOX u 9.2 xhur (95% CI: 8.3, 10.6) għall-fergha Gem+ NabP fl-analizi finali. Ir-riżultati minn analizi 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)
<b>Sopravivenza Globali Aggornata, cut-off = 03 ta' Ottubru 2023</b>		
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)	
<b>Sopravivenza Mingħajr Progressjoni, cut-off = 23 ta' Lulju 2022**</b>		
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	
<b>Rata ta' Rispons Oġgettiv, cut-off = 23 ta' Lulju 2022</b>		
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

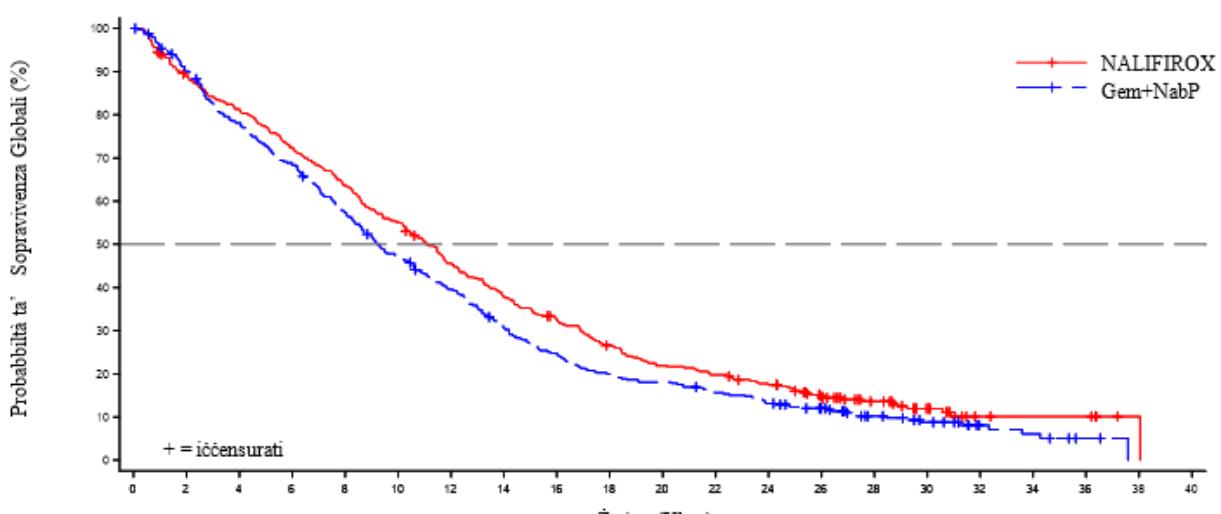
\* Abbaži tal-mudell ta' perikli proporzjonal ta' Cox stratifikat skont l-istatus ta' prestazzjoni ECOG fil-linja bazi, ir-reġjun (l-Amerika ta' Fuq, l-Azja tal-Lvant u l-Bqija tad-Dinja) u l-metastażijiet tal-fwied

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

† Abbaži tat-test log-rank stratifikat.

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

**Figura 1: Kurva ta' Kaplan-Meier għas-Sopravivenza Globali Aggornata, 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-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, ikkontrollata, li t-testjat 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 irċivew ONIVYDE pegylated liposomal f'doża ta' 70 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 90 minuta, segwit minn LV 400 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta, segwit minn 5-FU 2,400 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini fuq perjodu ta' 46 siegħa, mogħtija kull ġimaghtejn. Pazjenti omożigot għal allel UGT1A1\*28 ingħataw doża inizjali iktar baxxa ta' ONIVYDE pegylated liposomal (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal 5-FU/LV rċevew leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta, segwit minn 5-FU 2,000 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini fuq perjodu ta' 24 siegħa mogħti fil-ğranet 1, 8, 15 u 22 ta' ciklu ta' 6 ġimghat. Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal monoterapija b'ONIVYDE pegylated liposomal irċivew 100 mg/m<sup>2</sup> bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 90 minuta kull 3 ġimghat.

Il-kriterji ewlenin ta' eligibilità 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-karakteristiċi tal-mard fil-ħin tar-registrazzjoni fl-istudju kienu bbilancjati 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 % kieno rġiel, u 61 % kieno Kawkasi u 33 % kieno Ażjaci. Il-medja tal-livell ta' albumina fil-linja baži kien 3.6 g/dl, u l-linja baži tal-KPS kienet 90-100 f'55% tal-pazjenti. Il-karakteristiċi tal-marda kieno 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 iż-żejjed ta' terapija metastatika minn qabel.

Il-pazjenti rċivew il-kura sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew kien hemm tossiċità inaċċettabbli. Il-miżura primaria tal-eżitu kienet is-Sopravivenza globali (OS). Miżuri addizzjonali tar-riżultat kieno jinkludu Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, Progression free survival) u Rata ta' rispons oggettiv (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**

	<b>ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N= 117)</b>	<b>5-FU/LV (N= 119)</b>
<b>Sopravivenza globali<sup>1</sup></b>		
<b>Numru ta' mwiet, n (%)</b>	<b>75 (64)</b>	<b>80 (67)</b>
OS Medjan (xhur)	6.1	4.2
(95 % CI)	(4.8, 8.9)	(3.3, 5.3)
Proporzjon tal-Periklu (95 % CI) <sup>3</sup>	0.67 (0.49-0.92)	
valor-p <sup>4</sup>	0.0122	
<b>Sopravivenza mingħajr progessjoni<sup>1,2</sup></b>		
Mewt jew progessjoni, 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) <sup>3</sup>	0.56 (0.41-0.75)	
valor-p <sup>4</sup>	0.0001	
<b>Rata tar-rispons oġġettiv<sup>2</sup></b>		
N	19	1
ORR (%)	16.2	0.8
95 % CI tar-Rata <sup>5</sup>	9.6, 22.9	0.0, 2.5
Differenza fir-Rata (95 % CI) <sup>5</sup>	15.4 (8.5, 22.3)	
valor-p <sup>6</sup>	< 0.0001	

<sup>1</sup> Il-medjan huwa l-istima Kaplan-Meier taż-żmien medjan ta' sopravivenza

<sup>2</sup> Skont il-linji gwida RECIST, v 1.1.

<sup>3</sup> Analizi tal-mudell Cox

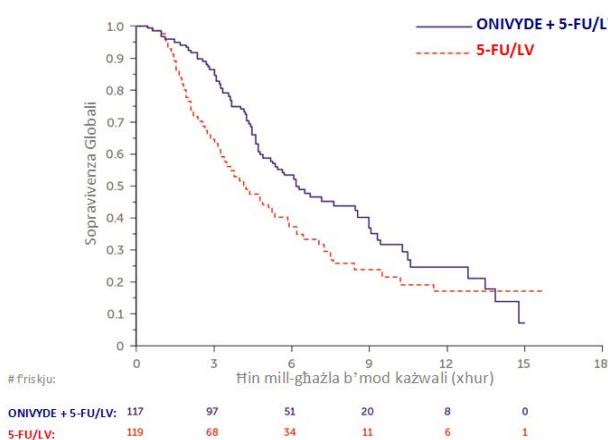
<sup>4</sup> Test log-rank mhux stratifikat

<sup>5</sup> Ibbażata fuq Approssimazzjoni normali

<sup>6</sup> 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'esponent minn qabel għal irinotecan mhux lipożomali, ma ntwer l-ebda beneficiċċu ta' ONIVYDE pegylated liposomal.

## Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati 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-užu pedjatriku).

### **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

#### Assorbiment

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

Il-farmakokintetika tal-plażma ta' irinotecan totali u l-SN-38 totali gew evalwati f'pazjenti b'kanċer li rċivew ONIVYDE pegylated liposomal, waħdu jew bhala parti minn kimoterapija kombinata, f'doži bejn 35 u 155 mg/m<sup>2</sup> f'1,058 pazjent bil-kanċer permezz tal-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Il-parametri farmakokinetici ta' irinotecan totali u l-analiti SN-38, wara l-għoti ta' ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m<sup>2</sup> bhala mediciċina waħidha jew bhala parti minn kimoterapija kombinata u 50 mg/m<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> )	Statistika Deskrittiva	Irinotecan Totali			SN-38 Totali	
		C <sub>max</sub> [µg/mL]	AUC <sub>SS</sub> [day·µg/mL]	t <sub>1/2</sub> [day]	C <sub>max</sub> [ng/mL]	AUC <sub>SS</sub> [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<sub>SS</sub>: Erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni tal-plażma fi stat fiss kull ġimagine; t<sub>1/2</sub>: Half-life ta' eliminazzjoni terminali; Cmax = 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/m<sup>2</sup>). Il-volum tad-distribuzzjoni ta' ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m<sup>2</sup> huwa ta' 4 L (miksub mill-analizi 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 negliġibbli (< 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 jeħel hafna mal-proteini fil-plażma tal-bniedem (madwar 95%).

#### Bijotrasformazzjoni

Irinotecan li joħrog mill-inkapsulazzjoni lipożomali jsegwi passaġġ metaboliku simili rrappurtat b'irinotecan mhux lipożomali.

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

aminopentane carboxylic (APC) ma jinibixxux l-isožimi ta' citokrom P-450. SN-38 huwa sussegwentement konjugat b'mod predominant 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 omożiguži (8%) kontra 7/7 mhux omożiguži) u eliminazzjoni ta' SN-38.

### Eliminazzjoni

It-tnejħħija ta' ONIVYDE pegylated liposomal u irinotecan mhux lipożomali ma għietx spiegata 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-għoti ta' irinotecan mhux lipożomali f'żewġ pazjenti varjat bejn wieħed u ieħor minn 25 % (100 mg/m<sup>2</sup>) sa 50 % (300 mg/m<sup>2</sup>).

### Indeboliment tal-kliewi

Ma twettaq l-ebda studju farmakokinetiku ddedikat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. L-eliminazzjoni tal-kreatinina ma nstabix bħala kovarjat importanti fuq l-eliminazzjoni ta' SN-38. Ma kienx hemm bizzżejjed dejta f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (CLcr < 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 faramkokinetika 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 percēntil tal-popolazzjoni generali) iwassal għal żieda 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'hemm x-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'hemm l-ebda dejta disponibbli għal pazjenti b'bilirubina totali li tkun iktar mid-doppju tal-ULN.

### Popolazzjonijiet specjalni oħra

#### *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 kellha 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'żieda fl-AUC ta' irinotecan ta' 28 % u żieda 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 Ażjatika milli f'parteċipanti ta' etniċitatijiet oħra.

### Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

#### **NAPOLI 3**

Fl-analiżi tal-esponiment u s-sigurtà li tiffoka fuq id-data ta' 360 individwu inkluži fl-istudju NAPOLI-3 u kkurati b'50 mg/m<sup>2</sup> ta' ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-FU, LV u oxaliplatin, il-probabbiltà ta' dijarea ta' Grad 3 u oħla jew newtropenia ta' Grad 3 jew oħla dehret li

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

## NAPOLI-1

F'analizi miġbura minn 353 pazjent,  $C_{\max}$  ogħla ta' SN-38 fil-plažma kien assoċjat ma' probabbiltà akbar li pazjent ikollu newtropenija, u  $C_{\max}$  ogħla ta' irinotecan totali fil-plažma kien assoċjat ma' probabbiltà akbar li l-pazjent ikollu d-dijarea

F'NAPOLI-1, esponenti ogħla ta' irinotecan u ta' SN-38 totali fil-plažma 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 ogħla (rata ta' rispons oġġettiv).

### 5.3 Tagħrif 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 kieno 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 gol-vini ta' ONIVYDE pegylated liposomal darba kull 3 ġimghat għal 18-il ġimgha kien 155 mg/m<sup>2</sup>.

Fl-istudji farmakologiċi dwar is-sigurtà fil-klieb, ONIVYDE pegylated liposomal ma kellu l-ebda effett fuq il-parametri kardjavaskulari, emodinamiċi, elettrokardjografiċi, jew respiratorji f'doži sa 18 mg/kg jew 360 mg/m<sup>2</sup>. Ma ġiet osservata l-ebda sejba ta' tossiċità relatata mas-CNS fl-istudji dwar tossiċità minn doži ripetuti fil-firien.

#### Potenzjal genotossiku u karċinoġeniku

Ma sarux studji dwar il-ġenotossiċità b'ONIVYDE pegylated liposomal. Irinotecan mhux lipożomali u SN-38 kieno 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 mutaġeniku 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'ġimħa matul 13-il ġimħa bid-doża massima ta' 150 mg/m<sup>2</sup>, ma ġie rrappurtat l-ebda tumur relatata mal-kura 91 ġimħa wara t-tmiem tal-kura. Taħt dawn il-kundizzjonijiet, kien hemm tendenza linearis sinifikanti bid-doża għall-inċidenza ta' polipi stromali endometrijali tal-qarn uterin (uterine horn endometrial stromal polyps) u sarkomi stromali endometrijali kombinati. Minhabba l-mekkaniżmu 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 imwielda 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-plaċċenta, u fil-frieħ kien hemm tnaqqis fil-vijabbiltà tal-fetu u żieda ta' anormalitajiet fl-imġiba.

Irinotecan mhux lipożomali kkważha 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 kieno riversibbli wara l-waqfien tal-kura.

## **6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU**

### **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 Inkompatibbiltajiet**

ONIVYDE pegylated liposomal m'għandux jitħallat ma' prodotti medicinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali**

#### Kunjett mhux miftuh

3 snin.

#### Wara d-dilwizzjoni

L-istabbilità kimika u fiżika għad-dispersjoni dilwita għall-infuzjoni ntweriet f'temperatura ta' 15-25°C għal sa 6 sīgħat 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**

Aħżeen fi frigġ (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friža.

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

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott medicinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm go fih**

Kunjett tal-ħgieg ta' Tip I b'tapp tal-chlorobutyl ġriż u siġill 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 ieħor**

ONIVYDE pegylated liposomal huwa prodott medicinali čitotossiku, u għandu jkun hemm attenzjoni fl-immaniġġjar tiegħi. Huwa rakkomdat l-użu ta' ingwanti, nuċċali u lbies protettiv meta

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

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

#### Preparazzjoni tad-dispersjoni u l-amministriazzjoni

ONIVYDE pegylated liposomal huwa formut 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 dispersjoniadattata 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 fit opalex-xenti u mingħajr frak viżibbli.

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 jiġi segwiti tekniki asettici waqt il-preparazzjoni tal-infuzjoni. ONIVYDE pegylated liposomal għandu jintuża darba biss.

Għandha tingħata attenzjoni biex jiġi evitat ħruġ ta' likwidu mill-vini, u s-sit tal-infuzjoni għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' infjammazzjoni. Jekk iseħħi ħruġ ta' likwidu mill-vini, huwa rakkommandat li s-sit jitlahla 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 medicinali, ara sezzjoni 6.3.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligjiet 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/TIĞ DID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: l-14 ta' Ottubru 2016  
Data tal-ahħar tiġid: l-16 ta' Lulju 2021

#### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUġ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJET JEW RESTRIZZJONIJET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJET JEW RESTRIZZJONIJET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbl li għall-hruġ tal-lott

Les Laboratoires Servier Industrie

905 Route de Saran

45520 Gidy

Franza

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U LUŽU**

Prodott medicinali 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 pprezentati PSURs għal dan il-prodott medicinali huma mniżzla 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-UŽU SIGUR U EFFIKAČI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġidida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlahaq 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 MEDICINALI**

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

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

Kunjett wiehed ta' 10 mL ta' konċentrat fi 43 mg bażi ġielsa anidra ta' irinotecan (bhala melh ta' irinotecan sucrosulfate f'formulazzjoni lipożomali pegilata).

#### **3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**

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 FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal dispersjoni għall-infuzjoni.

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 MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN**

Aħżeen fi frigg.

Tagħmlux fil-frija.

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

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI  
MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK  
HEMM BŻONN**

Čitotossiku: użah b'attenzjoni u jeħtieġ 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-UŽU****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 - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

ONIVYDE pegylated liposomal 4.3 mg/mL konċentrat għal dispersjoni għall-infuzjoni irinotecan  
Użu għal gol-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' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

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

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina 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 effett sekondarju possibbli li muhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu 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 taħżeen ONIVYDE pegylated liposomal
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu ONIVYDE pegylated liposomal u għalxiex jintuża

##### X'inhu ONIVYDE pegylated liposomal u kif jaħdem

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

Irinotecan jappartjeni għal grupp ta' medicini kontra l-kanċer imsejha 'inhibituri ta' topoisomerase'. Dan jimblokka enzima msejħha 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 jerħu l-mediċina bil-mod maž-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 digħi jkun infirex f'partijiet oħrajn tal-ġisem) li l-kanċer tagħhom ma ġiex ikkurat qabel jew li l-kura tal-kanċer precedenti tagħhom kienet tħalli mediciċina msejħha gemcitabine.

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

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

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem ONIVYDE pegylated liposomal jew għaliex din il-mediċina għiet 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 irinotegan, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed treddha'.

## **Twissijiet u prekawzjonijiet**

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

- jekk qatt kellek xi problemi fil-fwied jew sufficejra
- jekk qatt kellek mard tal-pulmun jew fil-passat kont irċivejt mediċini (fatturi li jistimulaw il-kolonji) biex jiżdied l-ġħadd tad-demm tiegħek, jew terapija ta' radjazzjoni
- jekk qed tieħu xi mediċini oħra (ara sezzjoni “Mediċini oħra u ONIVYDE pegylated liposomal”)
- jekk qed tippjana li titlaqqam peress li ma jistax jingħata ħafna tilqim waqt il-kimoterapija
- jekk qiegħed/qiegħda fuq dieta bl-ammont ta' tehid ta' sodium kkontrollat peress li din il-mediċina fiha s-sodium.

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

- jekk inti thoss qtugħi ta' nifs f'daqqa, fwawar, uġiġi ta' ras, raxx tal-ġilda jew ġorriqija (raxx bil-ħakk b'ħotob minfuħin ħomor fuq il-ġilda li jidhru f'daqqa wahda), ħakk, nefha madwar l-ġħajnejn, ghafis fis-sider jew fil-geržuma matul jew fiti wara l-infuzjoni 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 qtugħi ta' nifs u sogħla
- jekk ikollok sinjalji jew sintomi ta' embolu tad-demm, bħal uġiġi f'daqqa u nefha f'rīgel jew fi driegħi, bidu f'daqqa ta' sogħla, uġiġi fis-sider jew diffikultà biex tieħu n-nifs.

## X'tagħmel fil-każ ta' dijarea

Hekk kif isehħi l-ewwel ippurgar likwidu, ibda ixrob volumi kbar ta' fluwidi biex iżżejjid l-ammont ta' likwidu f'ġismek (eż. ilma, soda water, xorb bil-gass, soppa) biex tevita li titlef ħafna likwidu u meli minn ġismek. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufihi biex jaġħtki kura adatta. It-tabib tiegħek jista' jaġħtki mediċina li fiha loperamide biex tibda l-kura mid-dar iżda din m'għandhiex tintuża għal iktar minn 48 siegħa konsekuttivi. Jekk l-ippurgar maħlu jippersisti, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

## Testijiet tad-demm u eżamijiet mediċi

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

Se jkun meħtieg li tagħmel testijiet (tad-demm jew oħra) waqt il-kura sabiex it-tabib ikun jista' jimmonitorja ċ-ċelluli tad-demm 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 mħuwiex irrakkommandat għall-użu fl-adoloxxenti u fi tfal taħt l-eti ta' 18-il sena.

## **Mediċini oħra u ONIVYDE pegylated liposomal**

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

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

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

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk diġà qed tieħu, jew dan l-ahħar ġad kam  
kimoterapija u/jew radjoterapija jew trattament bil-medicina antifungali flucytosine.

Huwa importanti b'mod specjali wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tieħu wkoll il-medicini li  
ġejjin, peress li dawn inaqqsu l-livell ta' irinotecan f'għismek:

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

Huwa importanti b'mod specjali li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tieħu wkoll il-medicini li  
ġejjin, peress li dawn iżi idu l-livell ta' irinotecan f'għismek:

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

### **ONIVYDE pegylated liposomal ma' ikel u xorġ**

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'għismek.

### **Tqala, treddiġi u fertilità**

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

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

Waqt il-kura tiegħek b'ONIVYDE pegylated liposomal u għal seba' xħur wara l-kura, għandek  
tagħżel 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  
xħur wara li din tintemm.

Jekk qed treddha' għid lit-tabib tiegħek. Jaf ma tingħata ONIVYDE pegylated liposomal jekk tkun qed  
treddha' peress li jista' jkun ta' hsara għat-tarbija tiegħek.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

ONIVYDE pegylated liposomal jista' jinfluwenza l-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni (peress li  
bl-użu ta' ONIVYDE pegylated liposomal tista' tkun bi ngħas, stordut/a u ghajjen/a). Għandek tevita  
li ssuq, tuża l-magni jew twettaq attivitajiet oħrajn li jeħtieġu l-attenzjoni sħiħa jekk thossox bi ngħas,  
stordut/a u ghajjen/a.

## **ONIVYDE pegylated liposomal fih is-sodium**

Din il-mediċina 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 rakkommandat ta' sodium li għandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult.

### **3. Kif għandek tuža ONIVYDE pegylated liposomal**

ONIVYDE pegylated liposomal għandu jingħata biss minn professjonisti fil-kura medika li jkunu mharrġa fl-għoti ta' mediċini 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-doži li se tirċievi.

ONIVYDE pegylated liposomal jingħata bhala dripp (infużjoni) go vina, li għandha tieħu mill-inqas 90 minuta u għandha tingħata bhala doža waħda.

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

Jekk il-kanċer tiegħek giekkurat qabel b'mediċina li tissejjah gemcitabine, wara li tkun ingħatajt ONIVYDE pegylated liposomal se tingħata żewġ mediċini oħra, leucovorin u 5-fluorouracil.

Il-kura se tiġi ripetuta kull ḥmistax.

F'ċerti każijiet, jistgħu jkunu meħtieġa doži iktar baxxi jew intervalli itwal tad-doža ggħġi.

Tista' tirċievi mediċina minn qabel kontra d-dardir u r-rimettar. Jekk kellek għaraq, brim fl-istonku u bzieq, flimkien ma' ppurgar u dijarea frekwenti li seħħew kmieni f'kura fil-passat b'ONIVYDE pegylated liposomal, tista' tirċievi mediċini 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-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbi**

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

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

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

- jekk inti thoss nefha taħt il-ġilda (anġjoedima) u/jew sintomi ta' reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi possibbi bħal qтуġħ ta' nifs f'daqqa, fwawar, dardir, uġiġi ta' ras, raxx tal-ġilda jew horriqija (raxx bil-ħakk b'ħafas ħumor minfuħin fuq il-ġilda li jidhru f'daqqa waħda), ħakk, nefha madwar l-ġħajnejn, tagħrif fis-sider jew fil-gerżuma matul jew fiti 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 ikkollok id-den, tertir ta' bard jew sinjal ta' infezzjoni (peress li dawn jista' jkollhom bżonn ta' kura immedjata)
- jekk ikkollok dijarea severa u persistenti (ippurgar likwidu u frekwenti) - ara sezzjoni 2

## L-effetti sekondarji l-oħra li ġejjin jistgħu jseħħu:

### Komuni hafna (jaffettaw 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 (tromboцитopenija)
- Livell baxx ta' melħ fil-ġisem (eż. tal-potassium, magnesium)
- Stonku u msarenDijarea (ippurgar frekwenti artab jew maħlul)
- Dardir u rimettar
- Uqigh fl-istonku jew fiż-żona tal-imsaren
- Feriti fil-ħalq
- Sensittività u nefha tal-kisja tal-apparat tad-digestjoni (infjammazzjoni tal-mukuża)

Generali

- Telf ta' piż
- Nuqqas ta' aptit
- Telf ta' fluwidu tal-ġisem (dehydratazzjoni)
- Gheja u dgħufija generalizzata
- Żamma anormali ta' fluwidu fil-ġisem li tikkawża nefha fit-tessut affettwat (edema)
- Deni
- Ġilda Telf ta' xagħar mhux normali
- Sistema nervuža Sturdament
- Hsara fin-nervituri fid-dirghajn u r-riglejn li tikkawża uqigh jew tnemnim, ħruq u tingiż (newropatija periferali)
- Paresteżija, sensazzjoni bhal tnemnim, tingiż, nuqqas ta' sensazzjoni
- Togħma hażina fil-ħalq

### Komuni (jistgħu jaffettaw 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 (ipogliċemija)
- Livelli baxxi b'mod anormali fid-demm ta' albumina (proteina ewlenija fil-ġisem)
- Židiet 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 tgħid proċessi kimiċi spċifici 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
- Žieda fil-livelli tal-bilirubina (pigment oranggo-isfar, prodott tal-eliminazzjoni tat-tkissir normali taċ-ċelluli ħomor tad-demm) f'kejl tal-laboratorju ieħor relatat mal-funzjoni tal-fwied
- Žieda f'kejl tal-laboratorju ieħor (žieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali) relatat mal-funzjoni tas-sistema tal-koagulazzjoni tad-demm
- Žieda fil-kreatinina tad-demm, prodott li juri li l-kliewi mhux jaħdumu tajjeb

Stonku u msaren

- Infjammazzjoni tal-istonku u l-imsaren (gastroenterite)
- Infjammazzjoni fil-musrana (kolite), Infjammazzjoni tal-musrana li tikkawża dijarea (Enterokolite), Gass, Nefha fiż-żaqqa
- Indigestjoni
- Stitikezza
- Marda fejn l-aċċidu tal-istonku jitla' fl-esofagu (Marda ta' rifless gastroesofagali)
- Diffikultà biex tibla' (Disfaġja)
- Murliti
- Halq xott

Generali

- Sirdat
- Nuqqas ta' rqad

- Reazzjoni anormali għall-infuzjoni li tikkawża sintomi bħal qtugħ ta' nifs, fwawar, uġiġħ ta' ras, għafis fis-sider jew fil-gerżuma
- Taħbit tal-qalb mgħaġġel
- Vista mċajpra
- Uġiġħ ta' ras

#### Ġilda

- Hakk
- Ĝilda xotta
- Eruzzjoni tal-ġilda
- Sindromu tal-idejn u s-saqajn – hmura, nefha, u/jew uġiġħ fuq il-pala tal-idejn u/jew il-qiegħ tas-saqajn
- Partijiet tal-ġilda aktar skuri (iperpigmentazzjoni)

#### Sistema nervuża

- Sindromu li jissejjaħ sindromu kolinergiku b'għaraq, saliva u uġiġħ addominali
- Tossiċità li tikkawża disturb newroloġiku
- Sensazzjoni mhux pjacevoli u anormali mal-mess
- Rogħda

#### Infezzjonijiet

- Infezzjonijiet, pereżempju infezzjonijiet fungali fil-ħalq (kandidjaži orali), deni b'għadd baxx ta' newtropili fiċ-ċelluli bojod tad-demm (newtropenija bid-deni), infezzjonijiet relatati mal-għoti 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-demm (ipotensjoni)
- Avvenimenti tromboemboliċi, formazzjoni ta' embolu tad-demm f'vażu (vina jew arterja) jew imbukkar tal-arterja ewlenja tal-pulmun jew waħda mill-fergħat tagħha (emboliżmu pulmonari), jew imblukkar minħabba embolu tad-demm xi mkien ieħor fil-fluss tad-demm (emboliżmu)

#### Pulmun u passaġġi tal-arja

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

#### Kliewi

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

#### Muskoli

- Dghufija tal-muskoli, Uġiġħ fil-muskoli, Kontrazzjonijiet anormali tal-muskoli

#### **Mħux komuni** (jistgħu jaffettaw sa persuna 1 minn kull 100)

##### Bidliet fit-testijiet tal-laboratorju

- Livelli baxxi tat-tipi kollha ta' ċelluli tad-demm (panċitopenija)
- Anemija emolitika, tkissir eċċessiv taċ-ċelluli ħumor tad-demm
- Żieda fl-ġħadd ta' monoċiti, żieda fil-livell tad-demm ta' monoċiti (subtip ta' ċellula bajda tad-demm)
- Żieda fil-livell tad-demm ta' troponina I, proteina li tghidlek jekk hemmx īxsara f'qalbek
- Tnaqqis totali tal-proteina, tnaqqis fil-livell ta' proteina fid-demm relatat mal-funzjoni tal-kliewi jew tal-fwied jew assorbiment hażin
- 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-demm
- Livell baxx ta' klorin fid-dem (ipokloremija)

- Livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-demm li jikkawżaw sintomi speċjalment infjammazzjoni bl-uġiġ fil-ġogi (Gotta)
- Livell ġħoli ta' zokkor fid-demm (iperġliċemija)
- Defiċjenza tal-ħadid fid-demm

#### Stonku u msaren

- Infjammazzjoni tal-esofagu (pajp tal-ikel)
- Infjammazzjoni tal-kisja tar-rektum (it-tmiem tal-musarana l-kbira)
- Imblukkar fil-parti tal-musrana 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-imsaren (Ileus paralitiku)
- Nuqqas ta' kontroll fl-ippurgar (Inkontinenza anali), Tiċċita anali, Diffikultà fl-ippurgar (uġiġħ, tbajja' jew ippurgar imblukkati)
- Passaġġ ta' demm mill-mogħdija tal-anus (Ematokeżja)
- Fsada rettali
- Feriti bl-uġiġħ gewwa l-ħalq (Ulċera aftuża), Sensazzjoni anormali u mhux pjaċevoli fil-ħalq, Sensazzjonijiet bħal tnemni, 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
- Taħsir tas-snien, Disturb tal-ħanek, Marda tal-ħanek, Žieda fis-sensazzjoni jew sensitività tas-snien, Infjammazzjoni serja tal-ħanek
- Disturb tal-istonku, Infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku (Gastrite)
- Tifwiq (eruktazzjoni)
- Divertikulite (marda li taffettwa l-musrana)

#### Generali

- Reazzjoni allergika għas-sustanza attiva jew l-eċċipjenti
- Irritazzjoni tal-ġħajnejn, Tnaqqis fil-preċiżjoni tal-vista, Konguntivite, ħmura u skumdità fl-ġħajnejn
- Vertiġni, sensazzjoni ta' tidwir
- Thossox ġeneralment hażin (Telqa)
- Deterjorament tas-saħħha fizika ġenerali
- Żona ħamra, bl-uġiġħ u spiss minfuha fuq parti tal-ġisem (Infjammazzjoni)
- Insuffiċjenza ta' organu wieħed jew aktar fl-istess hin
- Anormalitajiet tas-sensazzjoni tat-temperatura, Temperatura tal-ġisem imkejla taħt 35°C (Ipotermja)
- Nefha tax-xufftejn u l-wiċċ
- Sintomi bħal ta' riħ, bħal temperatura għolja, uġiġħ fil-griżmejn, imnieħher iqattar, sogħla u sirdat
- Nuqqas ta' nutrizzjoni xierqa
- Żamma ta' fluwidu madwar it-tumur
- Għaraq eċċessiv
- Kesħa fl-estremitajiet

#### Ġilda

- Horriqija (boċċi ħomor minfuha)
- Tossiċità li tikkawża disturbi tad-dwiefer, Bidla fil-kulur tad-dwiefer
- Leżjoni tal-ġilda, Ħmura tal-ġilda (eritema), Ġilda xotta, Ġilda sensitiva
- Raxx b'leżjonijiet bħal infafet mimlija bil-materja (raxy pustulari)
- Infjamazzjoni tal-ġilda b'boċċi (Dermatite bulluža)
- Dermatite esfoljattiva ġeneralizzata, tfarfir jew tqaxxir tal-ġilda
- Petekji, tikek żgħar tad-demm taħt il-ġilda u Telangjektażja, vażi ħomor linear iż-ġħar viżibbli
- Marda infjammatorja li tikkawża rqajja' ħomor bil-qoxra fuq il-ġilda (Psorjażi)
- Nixfa tal-vulva u l-väġiña

#### Sistema nervuża

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

- Nuqqas ta' kapaċită ta' xamm (anożmija), Telf tal-funzjonijiet tat-togħma tal-ilsien (agewżja)
- Thossox mhux sod jew sturdut (disturb fil-bilanc)
- Nghas eċċessiv
- Sensazzjoni mnaqqsa għall-mess, uġiġi u temperatura
- Limitazzjonijiet fil-funzjonament konjittiv u l-ħiliet (Diżabilità intellettwali) u Nuqqas mhux tas-soltu ta' enerġija u akutezza mentali (Letarġija)
- Nuqqas ta' kapaċită biex tiftakar l-affarrijiet
- Sensazzjoni imminenti u temporanja ta' telf mis-sensi (presinkope) u Hass hażin (sinkope)
- Sensazzjoni ta' konfużjoni
- Newroži (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-mukuża (Infezzjoni tal-kisja tal-kavitajiet tal-ġisem)
- Furunkle (bojl), infezzjoni batterika tal-follikuli tax-xagħar
- Infezzjoni tal-kaxxa tal-vuċi (laringite)
- Sinusite, infjammazzjoni tas-śinusis
- 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-vagina
- Axxess anali, żona anali minfuża fejn ingabret il-materja

#### Pulmun u passaġġi tal-arja

- Disponibbiltà mnaqqsa ta' ossigeno għat-tessuti tal-ġisem jew Žieda fil-provvista tal-ossigeno għat-tessuti u l-organi tal-ġisem
- Sogħla
- Infjammazzjoni fl-imnieħer
- Kollass tal-pulmun kollu jew parti minnu (atelektażi)
- Infjammazzjoni fil-pulmun (pulmonite)

#### Ugħiġi

- Ugħiġi, Ugħiġi fis-sider mhux kardijaku, Ugħiġi fil-parti tal-abt, Ugħiġi fil-ġogi, Ugħiġi fid-dahar, Ugħiġi fl-ġħadam, Ugħiġi fl-estremitajiet, Ugħiġi u infjamazzjoni f'diversi ġogi (Polartrite), Ugħiġi fil-ħalq u l-gerżuma (Ugħiġi orofaringeali)
- Ugħiġi fis-sider
- Ugħiġi fil-ħalq (Paresteżjja orali)
- Ugħiġi fil-ħanek
- Ugħiġi meta tgħaddi l-awrina

#### Qalb u važi

- Angina pectoris - Ugħiġi fis-sider, fix-xedaq u fid-dahar, li jirriżulta minn sforz fiżiku u minħabba problemi bil-fluss tad-demm għall-qalb
- Attakk tal-qalb
- Taħbit tal-qalb bis-saħħha li jista' jkun rapidu jew irregolari
- Attività elettrika anormali tal-qalb li taffettwa r-ritmu tagħha (Titwil tal-QT tal-elettrokardjogramma)
- Pressjoni tad-demm għolja (ipertensjoni)
- Infjammazzjoni ta' vina (flebite)
- Jingema' d-demm taħt il-gilda (Ematoma)

#### Fwied

- Infjammazzjoni tal-kanal biljari, normalment ikkawżata minn batterji (Kolangite)
- Infjammazzjoni tal-fwied b'reazzjoni għal čerti sustanzi
- Tnaqqis fil-fluss tal-bili mill-fwied minħabba mblukkar (Kolestażi)
- Ċitolizi epatika, infjammazzjoni tal-fwied b'żieda fil-livelli tad-demm ta' transaminases, kimiċi tad-demm 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 effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji, tista' tgħin biex tīgi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediciċina

## 5. Kif taħżeen ONIVYDE pegylated liposomal

Żomm din il-mediciċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediciċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-kunjett wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi ghall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżeen fi frigg (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friża.

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

Ladarba l-konċentrat ikun ġie dilwit ghall-infuzjoni b'soluzzjoni ghall-injezzjoni ta' glucose ta' 5% jew soluzzjoni ghall-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 sīghat. Id-dispersjoni dilwita ghall-infuzjoni tista' tinhażen fil-frigg (2°C - 8°C) għal mhux aktar minn 24 sieħha qabel l-użu. Għandha tiġi protetta mid-dawl, u m'għandhiex tiġi ffriżata.

Tarmix mediciċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqqi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediciċini li m'għadex tuża. Dawn il-miżuri jighinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih ONIVYDE pegylated liposomal

- Is-sustanza attiva hi irinotecan. Kunjett wieħed ta' 10 mL ta' konċentrat fih 43 mg baži ħielsa 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 ghall-injezzjonijiet. ONIVYDE pegylated liposomal fih is-sodium. Jekk inti qiegħed fuq dieta kkontrollata ta' sodium, ara sezżjoni 2.

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

ONIVYDE pegylated liposomal huwa fornut bħala dispersjoni lipsomali isotonika opaka bajda tagħti ftit fl-isfar f'kunjett tal-ħgieg.

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

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Franza

**Manifattur**

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Servier Benelux N.V.  
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

**Polksa**

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: + 4 021 528 52 80

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

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

**Κύπρος**  
CA Papaellinas Ltd.  
Τηλ: + 357 22 741 741

**Latvija**  
SIA Servier Latvia  
Tel: + 371 67502039

**Suomi/Finland**  
Servier Finland Oy  
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Servier Laboratories (Ireland) Ltd  
Tel: +44 (0)1753 666409

## Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

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

---

### It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħha biss:

#### Kif tipprepara u tagħti ONIVYDE pegylated liposomal

- 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 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' adenokarċinoma metastatika tal-frixa, ONIVYDE pegylated liposomal għandu jingħata qabel oxaliplatin, segwit minn leucovorin wara 5-fluorouracil.
- Fil-kura ta' adenokarċinoma 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' tinħażżeen f'temperatura ambjentali (15°C sa 25°C) għal sa 6 sīghat jew fil-frigg (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 ħruġ ta' likwidu mill-vini, u s-sit tal-infużjoni għandu jiġi mmonitorjat għal sinjal ta' infjammazzjoni. Jekk isehħi ħruġ ta' likwidu mill-vini, huwa rakkmandat li s-sit jitlaħla b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%) u/jew b'ilma sterili u għandu jiġi applikat is-silg.

#### Kif timmaniġġja u tarmi ONIVYDE pegylated liposomal

- ONIVYDE pegylated liposomal huwa mediċina čitotossiku, u għandu jkun hemm attenzjoni fl-immaniġġjar tiegħu. Huwa rakkmandat l-użu ta' ingwanti, nuċċali u lbies protettiv meta ONIVYDE pegylated liposomal jiġi mmaniġġjat jew amministrat. Jekk id-dispersjoni tmis mal-ġilda, il-ġilda għandha tinħasel immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u l-ilma. Jekk id-dispersjoni tmis mal-membrani mukuži, dawn għandhom jiġu mlahaħla sew bl-ilma. Impiegati tqal m'għandhomx jidher ONIVYDE pegylated liposomal minħabba n-natura čitotossika tal-mediċina.

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

#### **ANNESS IV**

**KONKLUŽJONI JET DWAR IT-TALBA GHAL SENA TA' PROTEZZJONI TAL-KUMMERČJALIZZAZZJONI PPREŽENTATI MILL-AĞENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĆINI**

**Konklużjonijiet ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:**

- **sena wahda ta' protezzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni**

Is-CHMP irreveda d-data sottomessa mid-Dtentur ta' Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq, filwaqt li kkunsidra d-dispożizzjonijiet tal-Artikolu 14(11) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, u jqis li l-indikazzjonijiet terapewtiċi jgħib magħħom beneficiċju kliniku sinifikanti meta mqabbla ma' terapiji eżistenti, kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.