

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat za disperzijo za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 43 mg brezvodnega irinotekana (v obliki irinotekanijeve soli saharoznega oktasulfata v pegilirani liposomski formulaciji).

En mililiter koncentrata vsebuje 4,3 mg brezvodnega irinotekana (v obliki irinotekanijeve soli saharoznega oktasulfata v pegilirani liposomski formulaciji).

Pomožna snov z znanim učinkom:

En mililiter koncentrata vsebuje 0,144 mmol (3,31 mg) natrija.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za disperzijo za infundiranje
Bela do rumenkasta motna izotonična liposomska disperzija.
Koncentrat ima pH 7,2 in osmolalnost 295 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal je indicirano:

- v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom (5-FU) in levkovorinom (LV) za prvo izbiro zdravljenja metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke pri odraslih bolnikih,
- v kombinaciji s 5-FU in LV za zdravljenje metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen po zdravljenju na osnovi gemcitabina napredovala.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal smejo bolnikom predpisati in dajati samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje pri uporabi zdravil za zdravljenje raka.

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal ni enakovredno neliposomskim formulacijam irinotekana, zato jih ne smemo zamenjevati.

Odmerjanje

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal se ne daje kot samostojno zdravilo. Z zdravljenjem je treba nadaljevati, dokler bolezen ne napreduje ali bolnik zdravljenja z zdravilom ne prenaša več.

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom in levkovorinom

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal, oksaliplatin, LV in 5-FU je treba dajati zaporedno. Priporočeni odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal je 50 mg/m² v obliki 90-minutne intravenske infuzije, ki ji sledi 120-minutna intravenska infuzija oksaliplatina v odmerku 60 mg/m², nato 30-minutna intravenska infuzija LV v odmerku 400 mg/m² in zatem 46-urna intravenska infuzija 5-FU v odmerku 2400 mg/m² vsaka 2 tedna.

Zdravljenje z oksaliplatinom je mogoče prekiniti, če ga bolnik ne prenaša dobro, medtem ko se zdravljenje z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV lahko nadaljuje.

Priporočeni začetni odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal pri bolnikih z znano homozigotnostjo za alel UGT1A1*28 je nespremenjen in ostaja 50 mg/m² intravensko 90 minut (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji s 5-fluorouracilom in levkovorinom

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal, levkovorin in 5-fluorouracil je treba dajati zaporedno. Priporočeni odmerek in režim odmerjanja zdravila ONIVYDE pegylated liposomal je 70 mg/m² intravensko 90 minut, čemur sledi LV 400 mg/m² intravensko 30 minut in nato 5-FU 2400 mg/m² intravensko 46 ur, vsaka 2 tedna.

Pri bolnikih z znano homozigotnostjo za alel UGT1A1*28 je treba razmisliti o manjšem začetnem odmerku zdravila ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Če zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal bolniki dobro prenašajo, lahko v naslednjih ciklih razmislimo o odmerku 70 mg/m².

Premedikacija

Priporoča se, da bolniki prejmejo premedikacijo s standardnimi odmerki deksametazona (ali enakovrednega kortikosteroida), skupaj z antagonistom 5-HT₃ (ali drugim antiemetikom), vsaj 30 minut pred infuzijo zdravila ONIVYDE pegylated liposomal.

Prilagajanje odmerka

Vse spremembe odmerka morajo temeljiti na najhujši predhodni toksičnosti. Odmerka LV ni treba prilagajati.

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom in levkovorinom:

Preglednica 1: Priporočeno spreminjanje odmerka za zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal + oksaliplatin/5-FU/LV

<i>Stopnja toksičnosti (vrednost) po NCI CTCAE[†]</i>	Prilagajanje odmerka zdravila ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatin/5-FU	
Hematološke toksičnosti		
<u>Nevtropenija</u>	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže $\geq 2.000 \text{ celic/mm}^3$ ($2 \times 10^9/\text{L}$).	
3. ali 4. stopnja ($< 1.000 \text{ celic/mm}^3$) ali nevtropenična vročina	<i>Prvi pojav</i>	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 80 % začetnega odmerka. Odmerek oksaliplatina in 5-FU zmanjšajte za 20 %.
	<i>Drugi pojav</i>	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 65 % začetnega odmerka. Odmerek oksaliplatina in 5-FU zmanjšajte za dodatnih 15 %.
	<i>Tretji pojav</i>	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 50 % začetnega odmerka. Odmerek oksaliplatina in 5-FU zmanjšajte za dodatnih 15 %.
	<i>Četrti pojav</i>	Prekinite zdravljenje.

Stopnja toksičnosti (vrednost) po NCI CTCAE[†]	Prilagajanje odmerka zdravila ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatin/5-FU	
<u>Trombocitopenija</u> <u>Levkopenija</u>	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler število trombocitov ne doseže ≥ 100.000 trombocitov/mm ³ (100x10 ⁹ /L). Spreminjanje odmerka zaradi levkopenije in trombocitopenije temelji na določitvi toksičnosti po NCI CTCAE in je enako kot pri zgoraj navedenih priporočilih za nevtropenijo.	
Nehematološke toksičnosti*		
<u>Driska</u>	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler se driska ne umiri do ≤ 1. stopnje (2–3 odvajanja/dan več kot pred zdravljenjem).	
2. stopnje	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler se driska ne umiri do ≤ 1. stopnje (2–3 odvajanja/dan več kot pred zdravljenjem).	
3. ali 4. stopnje	Prvi pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 80 % začetnega odmerka. Odmerek oksaliplatina in 5-FU zmanjšajte za 20 %.
	Drugi pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 65 % začetnega odmerka. Odmerek oksaliplatina in 5-FU zmanjšajte za dodatnih 15 %.
	Tretji pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 50 % začetnega odmerka. Odmerek oksaliplatina in 5-FU zmanjšajte za dodatnih 15 %.
	Četrty pojav	Prekinite zdravljenje.
<u>Vse druge toksičnosti*</u> 3. ali 4. stopnje	Prvi pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 80 % začetnega odmerka. Odmerek oksaliplatina in 5-FU zmanjšajte za 20 %.
	Drugi pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 65 % začetnega odmerka. Odmerek oksaliplatina in 5-FU zmanjšajte za dodatnih 15 %.
	Tretji pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 50 % začetnega odmerka. Odmerek oksaliplatina in 5-FU zmanjšajte za dodatnih 15 %.
	Četrty pojav	Prekinite zdravljenje.
≥ 3. stopnja navzee in bruhanja	Odmerek zmanjšajte le, če se pojavi kljub optimalni antiemetični terapiji.	
<u>Sindrom dlani in stopal:</u> 3. ali 4. stopnje	Prvi pojav	Prekinite zdravljenje.
<u>Nevrocerebralna toksičnost katerekoli stopnje ali kardiotoksičnost ≥ 2. stopnje</u>	Prvi pojav	Prekinite zdravljenje.
<u>Anafilaktična reakcija</u>	Prvi pojav	Prekinite zdravljenje.
<u>Intersticijska pljučna bolezen</u>	Prvi pojav	Prekinite zdravljenje.

Stopnja toksičnosti (vrednost) po NCI CTCAE[†]	Prilagajanje odmerka zdravila ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatin/5-FU
--	--

* brez astenije in anoreksije

[†] NCI CTCAE = Terminološko poenotena merila neželenih učinkov Nacionalnega onkološkega inštituta, trenutna različica (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Bolniki z znano homozigotnostjo za alel UGT1A1*28 naj začnejo zdravljenje z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal z enakim odmerkom. Veljajo naj enake zahteve za zmanjšanje odmerka.

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji s 5-fluorouracilom in levkovorinom

Pri bolnikih, ki se začnejo zdraviti z odmerkom 50 mg/m² zdravila ONIVYDE pegylated liposomal in pri katerih odmerka ne povečamo na 70 mg/m², je prvo priporočeno zmanjšanje odmerka na 43 mg/m², drugo zmanjšanje odmerka pa na 35 mg/m². Bolniki, ki potrebujejo nadaljnje zmanjšanje odmerka, morajo zdravljenje prekiniti.

Pri bolnikih z znano homozigotnostjo za UGT1A1*28, pri katerih se v prvem ciklu zdravljenja (z zmanjšanim odmerkom 50 mg/m²) toksičnost zdravila ne pojavi, se odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal v naslednjih ciklih lahko poveča do skupnega odmerka 70 mg/m² na podlagi tega, kako ga posamezen bolnik prenaša.

Preglednica 2: Priporočeno spreminjanje odmerka za zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV pri toksičnosti 3.–4. stopnje pri bolnikih, ki niso homozigoti za UGT1A1*28

Stopnja toksičnosti (vrednost) po NCI CTCAE ¹	Prilagajanje odmerka zdravila ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (pri bolnikih, ki niso homozigoti za UGT1A1*28)	
Hematološke toksičnosti		
<u>Nevtropenija</u>	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže ≥ 1.500 celic/mm ³ .	
<u>3. ali 4. stopnja (< 1.000 celic/mm³) ali nevtropenična vročina</u>	<i>Prvi pojav</i>	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 50 mg/m ² . Odmerek 5-FU zmanjšajte za 25 % (1.800 mg/m ²).
	<i>Drugi pojav</i>	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 43 mg/m ² . Odmerek 5-FU zmanjšajte za dodatnih 25 % (1.350 mg/m ²).
	<i>Tretji pojav</i>	Prekinite zdravljenje.
<u>Trombocitopenija</u>	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler število trombocitov ne doseže ≥ 100.000 trombocitov/mm ³ .	
<u>Levkopenija</u>	Spreminjanje odmerka zaradi levkopenije in trombocitopenije temelji na določitvi toksičnosti po NCI CTCAE in je enako kot pri zgoraj navedenih priporočilih za nevtropenijo.	
Nehematološke toksičnosti²		
<u>Driska</u>	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler se driska ne umiri do ≤ 1 . stopnje (2–3 odvajanja/dan več kot pred zdravljenjem).	
<u>2. stopnje</u>	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler se driska ne umiri do ≤ 1 . stopnje (2–3 odvajanja/dan več kot pred zdravljenjem).	

Stopnja toksičnosti (vrednost) po NCI CTCAE ¹	Prilagajanje odmerka zdravila ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (pri bolnikih, ki niso homozigoti za UGT1A1*28)	
3. ali 4. stopnje	Prvi pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 50 mg/m ² . Odmerek 5-FU zmanjšajte za 25 % (1.800 mg/m ²).
	Drugi pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 43 mg/m ² . Odmerek 5-FU zmanjšajte za dodatnih 25 % (1.350 mg/m ²).
	Tretji pojav	Prekinite zdravljenje.
<u>Navzea/bruhanje</u>	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler se navzea/bruhanje ne umiri do ≤ 1. stopnje ali do izhodiščne vrednosti.	
3. ali 4. stopnje (kljub antiemetičnemu zdravljenju)	Prvi pojav	Optimizirajte antiemetično zdravljenje. Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 50 mg/m ² .
	Drugi pojav	Optimizirajte antiemetično zdravljenje. Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 43 mg/m ² .
	Tretji pojav	Prekinite zdravljenje.
<u>Jetrna, ledvična, respiratorna ali druga² toksičnost</u> 3. ali 4. stopnje	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler se neželeni učinek ne umiri do ≤ 1. stopnje.	
	Prvi pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 50 mg/m ² . Odmerek 5-FU zmanjšajte za 25 % (1.800 mg/m ²).
	Drugi pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 43 mg/m ² . Odmerek 5-FU zmanjšajte za dodatnih 25 % (1.350 mg/m ²).
	Tretji pojav	Prekinite zdravljenje.
Anafilaktična reakcija	Prvi pojav	Prekinite zdravljenje.
Intersticijska pljučna bolezen	Prvi pojav	Prekinite zdravljenje.

¹ NCI CTCAE = Terminološko poenotena merila neželenih učinkov Nacionalnega onkološkega inštituta, trenutna različica (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events current version*)

² Brez astenije in anoreksije; pri asteniji in anoreksiji 3. stopnje odmerka ni treba prilagoditi.

Preglednica 3: Priporočeno spreminjanje odmerka za zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV pri toksičnosti 3.–4. stopnje pri bolnikih, ki so homozigoti za UGT1A1*28

Stopnja toksičnosti (vrednost) po NCI CTCAE¹	Prilagajanje odmerka zdravila ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (pri bolnikih, ki so homozigoti za UGT1A1*28, brez predhodnega zvišanja³ na 70 mg/m²)	
Neželeni učinki² 3. ali 4. stopnje	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler se neželeni učinek ne umiri do ≤ 1. stopnje.	
	Prvi pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 43 mg/m ² . Sprememba odmerka 5-FU skladno s preglednico 1.
	Drugi pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 35 mg/m ² . Sprememba odmerka 5-FU skladno s preglednico 1.
	Tretji pojav	Prekinite zdravljenje.
Anafilaktična reakcija	Prvi pojav	Prekinite zdravljenje.
Intersticijska pljučna bolezen	Prvi pojav	Prekinite zdravljenje.

¹ NCI CTCAE = Terminološko poenotena merila neželenih učinkov Nacionalnega onkološkega inštituta, trenutna različica

² Brez astenije in anoreksije; pri asteniji in anoreksiji 3. stopnje odmerka ni treba prilagoditi.

³ Če se odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal poveča na 70 mg/m² in če ga bolniki v naslednjih ciklih dobro prenašajo, naj se pri spremembi priporočenega odmerka upošteva Preglednica 2.

Posebne skupine bolnikov

Jetrna okvara

Z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal niso izvedli posebne študije pri jetrni okvari. Uporabi zdravila ONIVYDE pegylated liposomal se je treba izogibati pri bolnikih z vrednostjo bilirubina > 2,0 mg/dl ali > 2,5-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN) aspartat-aminotransferaze (AST) in alanin-aminotransferaze (ALT) ali > 5-kratno ULN v primeru prisotnosti jetrnih metastaz (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal niso izvedli posebne študije pri ledvični okvari. Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Uporaba zdravila ONIVYDE pegylated liposomal pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (CLcr < 30 ml/min) ni priporočljiva.

Starejši bolniki

Devetinštirideset odstotkov (49,6 %) bolnikov v klinični študiji NAPOLI-3 in enainštirideset odstotkov (41 %) bolnikov v klinični študiji NAPOLI-1, zdravljenih z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal, je bilo starih ≥ 65 let. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila ONIVYDE pegylated liposomal pri otrocih in mladostnikih, starih ≤ 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal je namenjeno za intravensko uporabo. Koncentrat morate pred uporabo razredčiti in ga dati v obliki enkratne intravenske infuzije, ki traja 90 minut. Za več podrobnosti glejte poglavje 6.6.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal je citotoksično. Med ravnanjem z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal in njegovo uporabo priporočamo uporabo rokavic, zaščitnih očal in zaščitnih oblačil. Nosečnice z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal ne smejo delati.

4.3 Kontraindikacije

Anamneza hude preobčutljivosti na irinotekan ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal je liposomska formulacija irinotekana z drugačnimi farmakokinetičnimi lastnostmi, kot jih ima neliposomski irinotekan. Koncentracija in jakost odmerka sta v primerjavi z neliposomskimi irinotekani drugačni.

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal ni enakovredno drugim neliposomskim formulacijam irinotekana, zato jih ne smemo zamenjevati.

Pri omejenem številu bolnikov, ki so bili predhodno izpostavljeni neliposomskemu irinotekanu, koristen vpliv zdravila ONIVYDE pegylated liposomal ni bil ugotovljen.

Mielosupresija/nevtropenija

Med zdravljenjem z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal se priporoča nadziranje celotne krvne slike. Bolniki se morajo zavedati tveganja za nevtropenijo in pomena povišane telesne temperature. Febrilno nevtropenijo (telesna temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ in število nevtrofilcev ≤ 1.000 celic/ mm^3) je treba nujno zdraviti v bolnišnici s širokospektralnimi intravenskimi antibiotiki. Pri bolnikih z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke, zdravljenih z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal, so opazili sepo z nevtropenično vročino in posledičnim septičnim šokom s smrtnim izidom.

Pri bolnikih, ki doživijo hude hematološke neželene učinke, se priporoča zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Bolnikov s hudo odpovedjo kostnega mozga ne smemo zdraviti z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal.

Anamneza predhodnega obsevanja trebuha poveča tveganje za hudo nevtropenijo in febrilno nevtropenijo po zdravljenju z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal. Pri bolnikih s predhodnim obsevanjem trebuha se priporoča skrbno spremljanje krvne slike, treba pa je razmisliti tudi o uporabi mieloidnega rastnega faktorja. Pri bolnikih, ki hkrati prejemajo zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal in so obsevani, je potrebna previdnost.

Bolniki s pomanjkljivo glukuronidacijo bilirubina, kot so bolniki z Gilbertovim sindromom, imajo med zdravljenjem z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal lahko večje tveganje za mielosupresijo.

Imunosupresivni učinki in cepiva

Dajanje živih ali atenuiranih cepiv bolnikom z oslabljenim imunskim sistemom zaradi kemoterapevtskih zdravil, vključno z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal, lahko povzroči resne ali smrtne okužbe, zato se je treba cepljenju z živimi cepivi izogibati. Mrtva ali inaktivirana cepiva se lahko dajejo, vendar je odziv na takšna cepiva lahko zmanjšan.

Interakcije z močnimi induktorji encima CYP3A4

Zdravila ONIVYDE pegylated liposomal ne smemo dajati skupaj z močnimi induktorji encima CYP3A4, kot so antikonvulzivi (fenitoin, fenobarbital ali karbamazepin), rifampicin, rifabutin in šentjanževka, razen če ni drugih terapevtskih možnosti. Ustrezen začetni odmerek za bolnike, ki jemljejo te antikonvulzive ali druge močne induktorje, ni bil določen. O menjavi z zdravili, ki ne inducirajo encima, je treba razmisliti vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal (glejte poglavje 4.5).

Interakcije z močnimi zaviralci encima CYP3A4 ali močnimi zaviralci encima UGT1A1

Zdravila ONIVYDE pegylated liposomal ne smemo dajati skupaj z močnimi zaviralci encima CYP3A4 (npr. grenivkinim sokom, klaritromicinom, indinavirjem, itraconazolom, lopinavirjem, nefazodonom, nelfinavirjem, ritonavirjem, sakvinavirjem, telaprevirjem, vorikonazolom). Zdravljenje z močnimi zaviralci encima CYP3A4 je treba prekiniti vsaj 1 teden pred začetkom zdravljenja z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal.

Zdravila ONIVYDE pegylated liposomal ne smemo dajati z močnimi zaviralci encima UGT1A (npr. atazanavirjem, gemfibrozilom, indinavirjem), razen če ni drugih terapevtskih možnosti.

Driska

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal lahko povzroči hudo in smrtno nevarno drisko. Zdravila ONIVYDE pegylated liposomal se ne sme dajati bolnikom s črevesno obstrukcijo in kronično vnetno črevesno boleznijo.

Driska se lahko pojavi zgodaj ($v \leq 24$ urah po začetku zdravljenja z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal) ali pozno (> 24 ur) (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki doživijo zgodnji pojav driske ali holinergične simptome, je treba razmisliti o profilaktičnem ali terapevtskem zdravljenju z atropinom, razen če je kontraindicirano. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za zapoznelo drisko, ki je izčrpavajoča in v redkih primerih tudi življenjsko nevarna, saj dolgotrajno mehko ali vodeno blato lahko privede do dehidracije, elektrolitskega neravnovesja, kolitisa, razjed v črevesju, okužbe ali sepse.

Ob prvem pojavu tekočega blata mora bolnik začeti piti večje količine pijač z elektroliti. Bolniki morajo imeti takoj na voljo loperamid (ali enakovredno zdravilo) za zdravljenje pozne driske. Loperamid je treba uvesti ob prvem pojavu neoblikovanega ali mehkega blata ali takoj, ko odvajanje blata postane pogostejše kot običajno (največji odmerek je 16 mg/dan). Loperamid je treba dajati, dokler bolnik ni brez driske vsaj 12 ur. Da bi se izognili hudi driski, opustite vse izdelke, ki vsebujejo laktozo, ohranjajte hidracijo in uživajte dieto z nizko vsebnostjo maščob.

Če driska traja tudi, ko bolnik prejema loperamid več kot 24 ur, je treba razmisliti o dodatni peroralni antibiotični podpori (npr. fluorokinolonu, ki ga bolnik jemlje 7 dni). Loperamida zaradi tveganja za paralitični ileus ne smemo uporabljati več kot 48 ur zaporedoma. Če driska traja več kot 48 ur, zdravljenje z loperamidom prekinite, nadzirajte in nadomeščajte tekočinske elektrolite in nadaljujte z antibiotično podporo, dokler spremljevalni simptomi ne izginejo.

Nov cikel zdravljenja se ne sme pričeti, dokler se driska ne umiri do ≤ 1 . stopnje (2–3 odvajanja/dan več kot pred zdravljenjem).

Po driski 3. ali 4. stopnje je treba naslednji odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Holinergične reakcije

Zgodnjo drisko lahko spremljajo holinergični simptomi, kot so rinitis, povečano slinjenje, zardevanje, diaforeza, bradikardija, mioza in hiperperistaltika. Pri bolnikih s holinergičnimi simptomi moramo uporabiti atropin.

Preobčutljivostne reakcije, vključno z akutnimi infuzijskimi reakcijami

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal, so poročali o infuzijskih reakcijah, večinoma izpuščaju, urtikariji, periorbitalnem edemu ali pruritusu. Novi neželeni učinki (vsi

1. ali 2. stopnje) so se v splošnem pojavili zgodaj med zdravljenjem z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal, le 2 bolnika od 10 sta neželene učinke doživela po petem odmerku. Lahko se pojavijo preobčutljivostne reakcije, vključno z akutno infuzijsko reakcijo, anafilaktično/anafilaktoidno reakcijo in angioedemom. V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Predhodna Whipplova operacija

Bolniki, ki so prestali Whipplovo operacijo, imajo po zdravljenju z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji s 5-FU in levkovorinom večje tveganje za resne okužbe. Bolnike je treba spremljati glede znakov okužbe.

Žilne bolezni

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal je bilo povezano s trombemboličnimi dogodki, kot so pljučna embolija, venska tromboza in arterijska trombembolija. Treba je pridobiti podrobno zdravstveno anamnezo, da bi prepoznali bolnike z več dejavniki tveganja poleg osnovne neoplazme. Bolnike je treba obvestiti o znakih in simptomih trombembolije in jim svetovati, da se v primeru katerega od teh znakov ali simptomov takoj obrnejo na svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Pljučna toksičnost

Pri bolnikih, ki so prejeli neliposomski irinotekan, so se pojavili dogodki, podobni intersticijski pljučni bolezni (IPB), ki so vodili do smrtnih primerov. V klinični študiji NAPOLI-3 so o pnevmonitisu poročali pri 0,3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji z oksaliplatinom in 5-FU/LV. Dejavniki tveganja vključujejo obstoječo pljučno bolezen, uporabo pnevмотoksičnih zdravil, kolonije stimulirajočih faktorjev in predhodno zdravljenje z obsevanjem. Pri bolnikih z dejavniki tveganja je treba pred zdravljenjem z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal in po njem skrbno nadzirati respiratorne simptome. Pri majhnem odstotku bolnikov, vključenih v klinično študijo z irinotekanom, so opazili retikulonodularni vzorec na rentgenskem posnetku pljuč. Dokler ni opravljena diagnostična ocena, je treba ob pojavu nove ali napredovale dispneje, kašlja in povišane telesne temperature zdravljenje z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal začasno prekiniti. Pri bolnikih s potrjeno diagnozo IPB moramo zdravljenje z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal dokončno prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Bolniki s hiperbilirubinemijo so imeli povišane koncentracije skupnega SN-38 (glejte poglavje 5.2), zato je tveganje za nevtropenijo povečano. Pri bolnikih z vrednostjo skupnega bilirubina 1,0-2,0 mg/dl je treba redno nadzirati celotno krvno sliko. Previdnost je potrebna pri bolnikih z jetrno okvaro (bilirubin > 2-kratna zgornja meja normalnih vrednosti [ULN]; aminotransferaze > 5-kratna ULN). Previdnost je potrebna, če zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal dajemo v kombinaciji z drugimi hepatotoksičnimi zdravili, zlasti v primeru obstoječe okvare jeter.

Bolniki s premajhno telesno maso (indeks telesne mase < 18,5 kg/m²)

V klinični študiji NAPOLI-1 je 5 od 8 bolnikov s premajhno telesno maso doživelo neželeni učinek 3. ali 4. stopnje, večinoma mielosupresijo, medtem ko je bila pri 7 od 8 bolnikov potrebna sprememba odmerjanja, na primer odložitev odmerka, zmanjšanje odmerka ali prekinitve odmerjanja. Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila ONIVYDE pegylated liposomal pri bolnikih z indeksom telesne mase < 18,5 kg/m².

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 33,1 mg natrija na vialo, kar je enako 1,65 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki o medsebojnem delovanju zdravila ONIVYDE pegylated liposomal z drugimi zdravili izhajajo iz objavljene znanstvene literature za neliposomski irinotekan.

Interakcije, ki vplivajo na uporabo zdravila ONIVYDE pegylated liposomal

Močni induktorji encima CYP3A4

Bolniki, ki sočasno prejemajo neliposomski irinotekan in antikonvulzive, ki inducirajo encim CYP3A4, tj. fenitoin, fenobarbital ali karbamazepin, imajo bistveno zmanjšano izpostavljenost irinotekanu (zmanjšanje AUC s šentjanževko za 12 % in s fenitoinom, fenobarbitalom in karbamazepinom za 57–79 %) in SN-38 (zmanjšanje AUC s šentjanževko za 42 % in s fenitoinom, fenobarbitalom in karbamazepinom za 36–92 %). Zato sočasno dajanje zdravila ONIVYDE pegylated liposomal in induktorjev encima CYP3A4 lahko zmanjša sistemsko izpostavljenost zdravilu ONIVYDE pegylated liposomal.

Močni zaviralci encima CYP3A4 in zaviralci encima UGT1A1

Bolniki, ki sočasno prejemajo neliposomski irinotekan in ketokonazol, zaviralec encimov CYP3A4 in UGT1A1, imajo povečano izpostavljenost SN-38 za 109 %. Zato lahko sočasno dajanje zdravila ONIVYDE pegylated liposomal in drugih zaviralcev encima CYP3A4 (npr. grenivkinega soka, klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, lopinavirja, nefazodona, nelfinavirja, ritonavirja, sakvinavirja, telaprevirja, vorikonazola) poveča sistemsko izpostavljenost zdravilu ONIVYDE pegylated liposomal. Na podlagi medsebojnega delovanja neliposomskega irinotekana in ketokonazola lahko tudi sočasno dajanje zdravila ONIVYDE pegylated liposomal in drugih zaviralcev encima UGT1A1 (npr. atazanavira, gemfibrozila, indinavirja, regorafeniba) poveča sistemsko izpostavljenost zdravilu ONIVYDE pegylated liposomal.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize sočasno dajanje zdravil ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV ne spremeni farmakokinetike zdravila ONIVYDE pegylated liposomal.

Zdravila z delovanjem na novotvorbe (vključno s flucitozinom kot predzdravilom 5-fluorouracila) Neželeni učinki irinotekana, kot je mielosupresija, se lahko poslabšajo zaradi drugih zdravil z delovanjem na novotvorbe, ki imajo podoben profil neželenih učinkov.

Medsebojno delovanje med zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal in drugimi zdravili ni znano.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 7 mesecev po zdravljenju z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moški morajo med zdravljenjem in 4 mesece po zdravljenju z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal uporabljati kondome.

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila ONIVYDE pegylated liposomal pri nosečnicah. Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal lahko škoduje plodu, če ga jemljejo nosečnice, saj je bila glavna sestavina irinotekan pri živalih dokazano embriotoksična in teratogena (glejte poglavje 5.3). Zato na podlagi rezultatov študij na živalih in mehanizma delovanja irinotekana zdravila ONIVYDE pegylated liposomal ne smemo uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Če zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal uporabljamo med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med zdravljenjem, jo je treba obvestiti o možni nevarnosti za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov zdravila ONIVYDE pegylated liposomal pri dojenih otrocih je zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal med dojenjem kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Bolnice lahko začnejo dojit še en mesec po zadnjem odmerku.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu zdravila ONIVYDE pegylated liposomal na plodnost pri človeku. Dokazali so, da neliposomski irinotekan po večkratnih dnevnih odmerkih irinotekana pri živalih povzroča atrofijo reproduktivnih organov samcev in samic (glejte poglavje 5.3). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal premislite o svetovanju bolnikom glede shranjevanja spolnih celic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki morajo biti med zdravljenjem pri vožnji in upravljanju strojev previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom in levkovorinom (NALIRIFOX):

O naslednjih neželenih učinkih, povezanih z dajanjem zdravila ONIVYDE pegylated liposomal, so poročali pri 370 bolnikih, zdravljenih s kombinacijo oksaliplatin/5-FU/LV, ki predhodno niso prejeli kemoterapije za zdravljenje metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke. Najpogostejši neželeni učinki (pojavnost $\geq 20\%$) so bili driska, navzea, bruhanje, zmanjšan apetit, utrujenost, astenija, nevtropenija, zmanjšano število nevtrofilcev in anemija. Najpogostejši hudi neželeni učinki ($\geq 5\%$ ali 4. stopnje) so bili driska, navzea, bruhanje, zmanjšan apetit, utrujenost, astenija, nevtropenija, zmanjšano število nevtrofilcev, anemija in hipokaliemija. Najpogostejši resni neželeni učinki ($\geq 2\%$) so bili driska, navzea, bruhanje in dehidracija. Neželeni učinki, ki so privedli do dokončne prekinitve zdravljenja z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal, so se pojavili pri 9,5 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinek, ki je privedel do dokončne prekinitve zdravljenja, je bila nevtropenija.

Zmanjšanje odmerka zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zaradi neželenih dogodkov (ne glede na oceno vzročne povezanosti) je bilo potrebno pri 52,4 % bolnikov. Najpogostejši neželeni dogodki, zaradi katerih je bilo potrebno zmanjšanje odmerka ($\geq 5\%$), so bili driska, navzea, nevtropenija in zmanjšanje števila nevtrofilcev.

Prekinitve zdravljenja z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal zaradi neželenih dogodkov (ne glede na oceno vzročne povezanosti) je bilo potrebno pri 1,9 % bolnikov. Najpogostejši neželeni dogodki, zaradi katerih je bila potrebna začasna prekinitve zdravljenja, so bili preobčutljivost in z infuzijo povezane reakcije, ki so se pojavili pri 0,5 % bolnikov.

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji s 5-fluorouracilom in levkovorinom:

O naslednjih neželenih učinkih, ki so povezani z dajanjem zdravila ONIVYDE pegylated liposomal, so poročali pri 264 bolnikih z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke, zdravljenih po napredovanju bolezni po zdravljenju na osnovi gemcitabina.

Najpogostejši neželeni učinki (pojavnost $\geq 20\%$) zdravila ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV so bili: driska, navzea, bruhanje, zmanjšan apetit, nevtropenija, utrujenost, astenija, anemija, stomatitis in pireksija. Najpogostejši resni neželeni učinki ($\geq 2\%$) zdravljenja z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal so bili driska, bruhanje, febrilna nevtropenija, navzea, pireksija, sepsa, dehidracija, septični šok, pljučnica, akutna ledvična odpoved in trombocitopenija.

Delež neželenih učinkov, zaradi katerih je prišlo do dokončne prekinitve zdravljenja, je bil 11 % v veji z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Najpogostejša neželena učinka, ki sta privedla do prekinitve zdravljenja, sta bila okužba in driska v veji z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, opisani v tem poglavju, izvirajo iz podatkov kliničnih študij in izkušenj iz obdobja trženja zdravila ONIVYDE pegylated liposomal. Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal, so povzeti spodaj in so navedeni po organskem sistemu in pogostnosti (preglednica 4). Znotraj vsake kategorije organskega sistema in pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti neželenih učinkov so naslednje: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)* in neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 4: Neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal

Pogostnost glede na organski sistem*	V kombinaciji z oksaliplatinom/5-FU/LV (v klinični študiji NAPOLI-3)	V kombinaciji s 5-FU/LV (v klinični študiji NAPOLI-1 in na podlagi izkušenj iz obdobja trženja zdravila)
Infekcijske in parazitske bolezni		
Pogosti	sepsa, okužba urinarnega trakta, okužba s kandido, nazofaringitis	septični šok, sepsa, pljučnica, febrilna nevtropenija, gastroenteritis, oralna kandidoza
Občasni	divertikulitis, pljučnica, analni absces, febrilna okužba, gastroenteritis, okužba sluznice, oralna glivična okužba, okužba s <i>Clostridium difficile</i> , konjunktivitis, furunkel, herpes simpleks, laringitis, parodontitis, pustulozni izpuščaji, sinusitis, okužba zob, vulvovaginalna glivična okužba	biliarna sepsa
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		
Občasni	peritumoralni edem	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
Zelo pogosti	anemija, nevtropenija, trombocitopenija	nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija
Pogosti	febrilna nevtropenija, levkopenija, limfopenija	limfopenija
Občasni	pancitopenija, hemolitična anemija	
Bolezni imunskega sistema		
Občasni	preobčutljivost	preobčutljivost
Neznana pogostnost		anafilaški/anafilaktoidna reakcija, angioedem
Presnovne in prehranske motnje		
Zelo pogosti	hipokaliemija, zmanjšan apetit	hipokaliemija, hipomagneziemija, dehidracija, zmanjšan apetit
Pogosti	dehidracija, hiponatriemija, hipofosfatemija, hipomagneziemija, hipoalbuminemija, hipokalcemija	hipoglikemija, hiponatriemija, hipofosfatemija
Občasni	elektrolitsko neravnovesje, hiperkalcemija, celična smrt, hipokloremija, protin, hiperglikemija, hiperkalemija, pomanjkanje železa, podhranjenost	
Psihiatrične motnje		

Pogosti		nespečnost
Občasni	nespečnost, zmedenost, depresija, nevroza	
Bolezni živčevja		
Zelo pogosti	periferna nevropatija, disgevizija, parestezija	omotica
Pogosti	tremor, nevrotoksičnost, disestezija, holinergični sindrom, glavobol, omotica	holinergični sindrom, disgevizija
Občasni	epileptični napadi, možganska krvavitev, možganska ishemija, ishemična možganska kap, anozmija, agevizija, motnje ravnotežja, hipersomnija, hipestezija, motnje v duševnem razvoju, letargija, motnje spomina, presinkopa, sinkopa, prehodni ishemični napad	
Očesne bolezni		
Pogosti	zamegljen vid	
Občasni	draženje oči, zmanjšana ostrina vida	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		
Občasni	vertoglavica	
Srčne bolezni		
Pogosti	tahikardija	hipotenzija
Občasni	angina pectoris, akutni miokardni infarkt, palpitacije	
Žilne bolezni		
Pogosti	hipotenzija, trombembolični dogodki	pljučna embolija, trombembolični dogodki
Občasni	hipertenzija, periferna hladnost, hematom, flebitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
Pogosti	pljučna embolija, kolcanje, dispneja, epistaksa	dispneja, disfonija
Občasni	orofaringealna bolečina, kašelj, hiperoksija, vnetje nosu, atelektaza, disfonija, pnevmonitis	hipoksija, intersticijska pljučna bolezen (vključno s pnevmonitisom)
Bolezni prebavil		
Zelo pogosti	driska, navzea, bruhanje, bolečine/nelagodje v trebuhu, stomatitis	driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu, stomatitis
Pogosti	kolitis, enterokolitis, zaprtje, suha usta, napenjanje, napihnjenost trebuha, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, hemoroidi, disfagija	kolitis, hemoroidi
Občasni	gastrointestinalna toksičnost, obstrukcija dvanajstnika, analna inkontinenca, afta, oralna disestezija, bolečina v ustni votlini, motnje jezika, analna razpoka, angularni heilitis, dishezija, oralna parestezija, zobni karies, eruktacija, želodčne motnje, gastritis, motnje dlesni, boleče dlesni, hematohezija, hiperestezija zob, paralitični ileus, otekanje ustnic, razjede v ustih, spazem požiralnika, parodontalna bolezen, rektalna krvavitev	ezofagitis, proktitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
Pogosti	hiperbilirubinemija	hipoalbuminemija
Občasni	holangitis, toksični hepatitis, holestaza, hepatična citoliza	
Bolezni kože in podkožja		
Zelo pogosti	alopecija	alopecija
Pogosti	suha koža, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske izpuščaj, hiperpigmentacija kože	pruritus
Občasni	pruritus, hiperhidroza, bulozni dermatitis, generalizirani ekfoliativni dermatitis, eritem, toksičnost za nohte, papule, petehije, luskavica, občutljiva koža, luščenje kože, kožna lezija, telangiektazija, urtikarija	urtikarija, izpuščaj, obarvanje nohtov
Neznana pogostnost		eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
Pogosti	mišična šibkost, mialgija, mišični krči	
Občasni	artralgija, bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh, bolečine v okončinah, poliartritis	
Bolezni sečil		
Pogosti	akutna poškodba ledvic	akutna ledvična odpoved
Občasni	okvara ledvic, odpoved ledvic, disurija, proteinurija	
Motnje reprodukcije in dojk		
Občasni	vulvovaginalna suhost	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
Zelo pogosti	astenija, vnetje sluznic	pireksija, periferni edem, vnetje sluznic, utrujenost, astenija
Pogosti	pireksija, edem, mrzlica	z infuzijo povezana reakcija, edem
Občasni	slabo počutje, splošno poslabšanje telesnega zdravja, vnetje, sindrom večorganske disfunkcije, gripi podobna bolezen, nesrčna bolečina v prsnem košu, aksilarna bolečina, bolečina v prsnem košu, hipotermija, bolečina, otekel obraz, temperaturna intoleranca, kseroza	
Preiskave		
Zelo pogost	zmanjšana telesna masa	zmanjšana telesna masa
Pogosti	zvišana raven alanin aminotransferaze, zvišana raven aspartat-aminotransferaze, zvišana raven alkalne fosfataze v krvi, zvišana raven gama-glutamyl transferaze, zvišana raven kreatinina v krvi	zvišana raven bilirubina, zvišana raven alanin aminotransferaze, zvišana raven aspartat-aminotransferaze, zvišano mednarodno umerjeno razmerje
Občasni	zvišano mednarodno umerjeno razmerje, znižana raven celokupnih beljakovin, zmanjšan ledvični očistek kreatinina, podaljšan QT interval na elektrokardiogramu, povečano število monocitov, zvišana raven troponina I	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		
Pogosti	z infuzijo povezana reakcija	

* Redkih pojavnosti iz študije NAPOLI-1 zaradi majhne velikosti vzorca ni mogoče oceniti.

Opis izbranih neželenih učinkov

Mielosupresija

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom in levkovorinom:

Smrtni dogodki so bili povezani s febrilno nevtropenijo ali pancitopenijo, ki sta se pojavili pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih s kombinacijo NALIRIFOX.

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji s 5-fluorouracilom in levkovorinom:

Mielosupresija (nevtropenija/levkopenija, trombocitopenija in anemija) je bila pogostejša v veji z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV v primerjavi s kontrolno vejo 5-FU/LV.

Nevtropenija/levkopenija

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom in levkovorinom:

Levkopenija 3. ali 4. stopnje se je pojavila pri 0,8 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo NALIRIFOX. V klinični študiji NAPOLI-3, v kateri so primerjali zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal in oksaliplatin/5-FU/LV (NALIRIFOX) z gemcitabinom in nab-paklitakselom (Gem + NabP), so podatki o varnosti pokazali večjo incidenco nevtropenije v veji z Gem + NabP.

Nevtropenija 3. in 4. stopnje, zmanjšano število nevtrofilcev in febrilna nevtropenija so se pojavili pri 14,1 %, 9,7 % oziroma 1,9 % bolnikov, zdravljenih s kombinacijo NALIRIFOX.

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji s 5-fluorouracilom in levkovorinom:

Nevtropenija/levkopenija je bila najopaznejša pomembna hematološka toksičnost. Nevtropenija 3. ali višje stopnje je bila pogostejša pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (27,4 %), v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s 5-FU/LV (1,5 %). Nevtropenična vročina/sepsa je bila pogostejša v veji s kombinacijo zdravila ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV [pri 4 bolnikih (3,4 %)] v primerjavi s kontrolno vejo s 5-FU/LV [pri 1 bolniku (0,7 %)]. Mediana časa do najnižje vrednosti pri nevtropeniji ≥ 3 . stopnje je 23 (razpon 8–104) dni po prvem odmerku zdravila ONIVYDE pegylated liposomal.

Trombocitopenija

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom in levkovorinom:

Trombocitopenija 3. ali 4. stopnje se je pojavila pri 0,5 % bolnikov, zdravljenih s kombinacijo NALIRIFOX.

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji s 5-fluorouracilom in levkovorinom:

Trombocitopenija 3. ali višje stopnje se je pojavila pri 2,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, in pri 0 % bolnikov, zdravljenih s 5-FU/LV.

Anemija

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom in levkovorinom:

Anemija 3. ali 4. stopnje se je pojavila pri 7,3 % bolnikov, zdravljenih s kombinacijo NALIRIFOX.

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji s 5-fluorouracilom in levkovorinom:

Anemija 3. ali višje stopnje se je pojavila pri 10,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, in pri 6,7 % bolnikov, zdravljenih s 5-FU/LV.

Akutna ledvična odpoved

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom in levkovorinom:

V klinični študiji NAPOLI-3 se je ledvična okvara 3. ali 4. stopnje pojavila pri 0,3 % bolnikov, ledvična odpoved 1. do 4. stopnje se je pojavila pri 0,5 % bolnikov, od tega se je pri 0,3 % bolnikov pojavila odpoved 3. ali 4. stopnje, akutna poškodba ledvic 1. do 4. stopnje se je pojavila pri 1,1 % bolnikov, od tega se je pri 0,8 % bolnikov, zdravljenih s kombinacijo NALIRIFOX, pojavila akutna poškodba 3. ali 4. stopnje. Zvišana raven kreatinina v krvi se je pojavila pri vseh stopnjah od 1. do 4. pri 1,4 % bolnikov, od tega je imelo 0,3 % bolnikov zvišano raven kreatinina 3. ali 4. stopnje, zmanjšan ledvični očistek kreatinina 1. ali 2. stopnje se je pojavil pri 0,3 % bolnikov, ki so bili zdravljeni s kombinacijo NALIRIFOX. V veji s kombinacijo NALIRIFOX je bil en primer (0,3 %) ledvične odpovedi s smrtnim izidom.

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji s 5-fluorouracilom in levkovorinom:

V klinični študiji NAPOLI-1 sta bili ugotovljeni ledvična okvara in akutna ledvična odpoved, večinoma pri bolnikih s pomanjkanjem volumna zaradi navzee/bruhanja in/ali driske. O akutni ledvični odpovedi so poročali pri 6 od 117 bolnikov (5,1 %) v veji z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV

Driska in povezani neželeni učinki

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom in levkovorinom:

V klinični študiji NAPOLI-3 so podatki o varnosti pokazali večjo incidenco driske v veji s kombinacijo NALIRIFOX za vse stopnje in za 3. ali 4. stopnjo. Driska 1. do 4. stopnje se je pojavila pri 64,3 % bolnikov, driska 3. ali 4. stopnje se je pojavila pri 19,5 % bolnikov, zdravljenih s kombinacijo NALIRIFOX. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kombinacijo NALIRIFOX, so poročali o pojavu manifestacij holinergičnih reakcij, kot so rinitis, rinoreja, hipersekrecija slin, zardevanje, vročinski oblivi in povečano solzenje.

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji s 5-fluorouracilom in levkovorinom:

V klinični študiji NAPOLI-1 se je driska 3. ali 4. stopnje pojavila pri 12,8 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV. Pri bolnikih, pri katerih se je pojavila pozna driska, je bil mediani čas do začetka driske 8 dni od predhodnega odmerka zdravila ONIVYDE pegylated liposomal. Lahko se pojavi tudi zgodnja driska, praviloma v ≤ 24 urah po odmerku, ki je običajno prehodne narave. Zgodnjo drisko lahko spremljajo holinergični simptomi, ki lahko vključujejo rinitis, povečano slinjenje, zardevanje, diaforezo, bradikardijo, miozo in hiperperistaltiko, ki lahko povzroči trebušne krče. Zgodnja driska se je pojavila pri 29,9 % bolnikov, holinergične reakcije pa pri 3,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Infuzijska reakcija

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom in levkovorinom:

V klinični študiji NAPOLI-3 se je z infuzijo povezana reakcija pojavila pri 1,4 % bolnikov, zdravljenih s kombinacijo NALIRIFOX. Vsi pojavi so bili blagi ali zmerni (1. ali 2. stopnje).

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji s 5-fluorouracilom in levkovorinom:

V klinični študiji NAPOLI-1 so o akutnih infuzijskih reakcijah poročali pri 6,8 % bolnikov v veji z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Druge posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Skupno med bolniki, starimi ≥ 65 let, in bolniki, starimi < 65 let, niso poročali o večjih kliničnih razlikah v varnosti.

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom in levkovorinom:

V klinični študiji NAPOLI-3 je bila mediana starost 65 let (razpon od 20 do 85 let). 50,1 % bolnikov je bilo starih vsaj 65 let, 6,9 % bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več. Varnostni podatki po starostnih skupinah so bili v skladu s podatki veje NALIRIFOX v celotni populaciji.

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji s 5-fluorouracilom in levkovorinom:

V klinični študiji NAPOLI-1 so opazili večjo pogostnost prekinitev zdravljenja pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in bolnikih, starih < 65 let, zdravljenih z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (14,8 % v primerjavi s 7,9 %), in v nekaterih primerih neželeni učinki niso izginili. Pri bolnikih, starih < 65 let, so bili neželeni učinki zdravljenja 3. ali višje stopnje in resni neželeni učinki zdravljenja (84,1 % in 50,8 %) pogostejši kot pri bolnikih, starih ≥ 65 let (68,5 % in 44,4 %). Nasprotno so bolniki, stari > 75 let ($n = 12$), pri zdravljenju z zdraviloma ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV v študiji adenokarcinoma trebušne slinavke pogosteje doživeli resne neželene učinke, odložitev odmerka, zmanjšanje odmerka in prekinitev zdravljenja v primerjavi z bolniki, starimi ≤ 75 let ($n = 105$).

Azijska populacija

V klinični študiji NAPOLI-1 imajo v primerjavi z bolniki kavkazijskega porekla bolniki azijskega porekla manjšo pojavnost driske [drisko ≥ 3 . stopnje je imelo 14 (19,2 %) od 73 bolnikov kavkazijskega porekla in 1 od 33 (3,3 %) bolnikov azijskega porekla], vendar višjo pojavnost in resnost nevtropenije. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, je bila pojavnost nevtropenije ≥ 3 . stopnje višja pri bolnikih azijskega porekla [18 od 33 (55 %)] kot pri kavkazijskih bolnikih [13 od 73 (18 %)]. O nevtropenični vročini/nevtropenični sepsi so poročali pri 6 % bolnikov azijskega porekla v primerjavi z 1 % kavkazijskih bolnikov. To je skladno s populacijsko farmakokinetično analizo, ki je pokazala, da imajo osebe azijskega porekla nižjo izpostavljenost irinotekanu in višjo izpostavljenost njegovemu aktivnemu presnovku SN-38 kot bolniki kavkazijskega porekla.

Bolniki z jetrno okvaro

V kliničnih študijah z neliposomskim irinotekanom, danim v obliki tedenskega odmerjanja, so imeli bolniki z zmerno zvišanimi ravnmi izhodišnega skupnega bilirubina v serumu (1,0 do 2,0 mg/dl) pomembno večjo verjetnost, da v prvem ciklu doživijo nevtropenijo 3. ali 4. stopnje, kot bolniki z ravnmi bilirubina pod 1,0 mg/dl.

Bolniki z alelom UGT1A1

Posamezniki s homozigotnostjo 7/7 za alel UGT1A1*28 imajo povečano tveganje za nevtropenijo v primerjavi z neliposomskim irinotekanom. V klinični študiji NAPOLI-1 je bila pogostnost nevtropenije ≥ 3 . stopnje pri teh bolnikih [2 od 7 (28,6 %)] podobna kot pri bolnikih, ki nimajo homozigotnosti za alel UGT1A1*28 in so prejeli začetni odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² [30 od 110 (27,3 %)] (glejte poglavje 5.1). Ta ugotovitev v klinični študiji NAPOLI-3 ni bila ovrednotena.

Bolniki s premajhno telesno maso (indeks telesne mase $< 18,5$ kg/m²)

V klinični študiji NAPOLI-1 je 5 od 8 bolnikov s premajhno telesno maso doživelo neželeni učinek 3. ali 4. stopnje, večinoma mielosupresijo, pri 7 od 8 bolnikov pa je bila potrebna sprememba odmerjanja, na primer odložitev odmerka, zmanjšanje odmerka ali prekinitev odmerjanja (glejte poglavje 4.4). Ta ugotovitev v klinični študiji NAPOLI-3 ni bila ovrednotena.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal dajali v odmerkih do 210 mg/m² bolnikom z različnimi vrstami raka. Neželeni učinki pri teh bolnikih so bili podobni kot tisti, o katerih so poročali pri priporočenem odmerku in režimu odmerjanja.

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja z neliposomskim irinotekanom v odmerkih do približno dvakrat večjih od priporočenega terapevtskega odmerka za irinotekan, ki so lahko usodni. Najpomembnejša neželena učinka, o katerih so poročali, sta bili huda nevtropenija in huda driska.

Za preveliko odmerjanje zdravila ONIVYDE pegylated liposomal ni znanega antidota. Treba je uvesti maksimalno podporno oskrbo, s katero preprečimo dehidracijo zaradi driske in zdravimo zaplete zaradi okužb.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci topoizomeraze 1 (TOP1), oznaka ATC: L01CE02.

Mehanizem delovanja

Učinkovina zdravila ONIVYDE pegylated liposomal je irinotekan (zaviralec topoizomeraze I), inkapsuliran v vezikel z lipidnim dvoslojem oziroma liposom.

Irinotekan je derivat kamptotecina. Kamptotecini delujejo kot specifični zaviralci encima DNA-topoizomeraza I. Irinotekan in njegov aktivni presnovek SN-38 se reverzibilno vežeta na kompleks topoizomeraze I in DNA ter sprožita poškodbe v enoverižni DNA, kar zaustavi replikacijske vilice pri podvajanju DNA in povzroča citotoksičnost. Irinotekan se presnavlja s karboksilesterazo do SN-38. SN-38 je približno 1.000-krat močnejši kot irinotekan kot zaviralec topoizomeraze I, očiščene iz tumorskih celičnih linij človeka in glodavcev.

Farmakodinamični učinki

V živalskih modelih so dokazali, da zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal zviša plazemsko raven irinotekana in podaljša izpostavljenost aktivnemu presnovku SN-38 na mestu tumorja.

Klinična učinkovitost in varnost

NAPOLI-3

Varnost in učinkovitost zdravila ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji z oksaliplatinom, 5-fluorouracilom in levkovorinom (NALIRIFOX) so ocenili v randomizirani, multicentrični, odprti, aktivno nadzorovani klinični študiji (NAPOLI-3), v katero je bilo vključenih 770 bolnikov z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke, ki pred tem niso prejeli kemoterapije v metastatskem okolju. Randomizacija je bila izvedena glede na regijo, jetrne metastaze in stanje zmogljivosti po ECOG. Bolniki so bili randomizirani (1:1) in so prejeli eno od naslednjih vrst zdravljenja:

NALIRIFOX: zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v odmerku 50 mg/m² v obliki 90-minutne intravenske infuzije, ki ji je sledila 120-minutna intravenska infuzija oksaliplatina v odmerku 60 mg/m², nato je sledila 30-minutna intravenska infuzija levkovorina v odmerku 400 mg/m² in temu še 46-urna intravenska infuzija 5-FU v odmerku 2400 mg/m² vsaka dva tedna.

Gem + NabP: nab-paklitaksel v odmerku 125 mg/m² v obliki intravenske 35-minutne infuzije, ki ji je sledila 30-minutna intravenska infuzija gemcitabina 1000 mg/m² na 1., 8. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla.

Bolniki s homozigotnostjo za alel UGT1A1*28 so začeli jemati enak odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal (50 mg/m²) in so bili glede varnosti skrbno nadzorovani.

Zdravljenje se je nadaljevalo skladno s smernicami RECIST različica 1.1 do napredovanja bolezni oziroma do nesprejemljive toksičnosti. Raziskovalec je v skladu s smernicami RECIST različica 1.1 izvedel oceno stanja tumorja na začetku zdravljenja in nato vsakih 8 tednov.

Glavna merila ocene učinkovitosti so bili celokupno preživetje (OS, *overall survival*), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, *progression-free survival*) in objektivni odziv na zdravljenje (ORR, *objective response rate*).

Izhodiščna demografija in značilnosti bolnikov so bile: mediana starost 65 let (razpon od 20 do 85 let); 50 % bolnikov, starih 65 let ali več, 56 % moških, 83 % belcev, 5 % Azijcev, 3 % črncev ali Afroameričanov, stanje zmogljivosti po ECOG 0 pri 43 %, ali 1 pri 57 %, jetrne metastaze pri 87 %. Klinična študija NAPOLI-3 je pokazala statistično značilno izboljšanje OS in PFS za vejo s kombinacijo NALIRIFOX v primerjavi z vejo s kombinacijo Gem + NabP v skladu s prvotno definicijo skupin bolnikov v načrtu statistične analize. Mediana OS je bila v zadnji analizi 11,1 mesecev (95-odstotni interval zaupanja (IZ): 10,0, 12,1; razmerje tveganja 0,84 (95-odstotni IZ: 0,71, 0,99); p=0,04) za vejo s kombinacijo NALIRIFOX in 9,2 mesecev (95-odstotni IZ: 8,3, 10,6) za vejo s kombinacijo Gem + NabP. Posodobljena analiza je predstavljena v Preglednici 5 in na Sliki 1 (OS).

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti iz klinične študije NAPOLI-3

	NALIRIFOX (n = 383)	Gem + NabP (n = 387)
Posodobljeno celokupno preživetje, presečni datum = 3. oktober 2023		
Število smrti, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Mediana OS (mesece)	11,1	9,2
(95-odstotni IZ)	(10,0, 12,1)	(8,3, 10,6)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)*	0,85 (0,73, 0,99)	
Preživetje brez napredovanja bolezni, presečni datum = 23. julij 2022**		
Število smrti, n (%)	249 (65)	259 (67)
Mediana OS (mesece)	7,4	5,6
(95-odstotni IZ)	(6,0, 7,7)	(5,3, 5,8)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)*	0,70 (0,59, 0,84)	
p vrednost†	0,0001	
Objektivni odziv na zdravljenje, presečni datum = 23. julij 2022		
ORR (95-odstotni IZ)	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 = zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal + oksaliplatin/5-fluorouracil/levkovorin
 Gem + NabP = gemcitabin + nab-paklitaksel

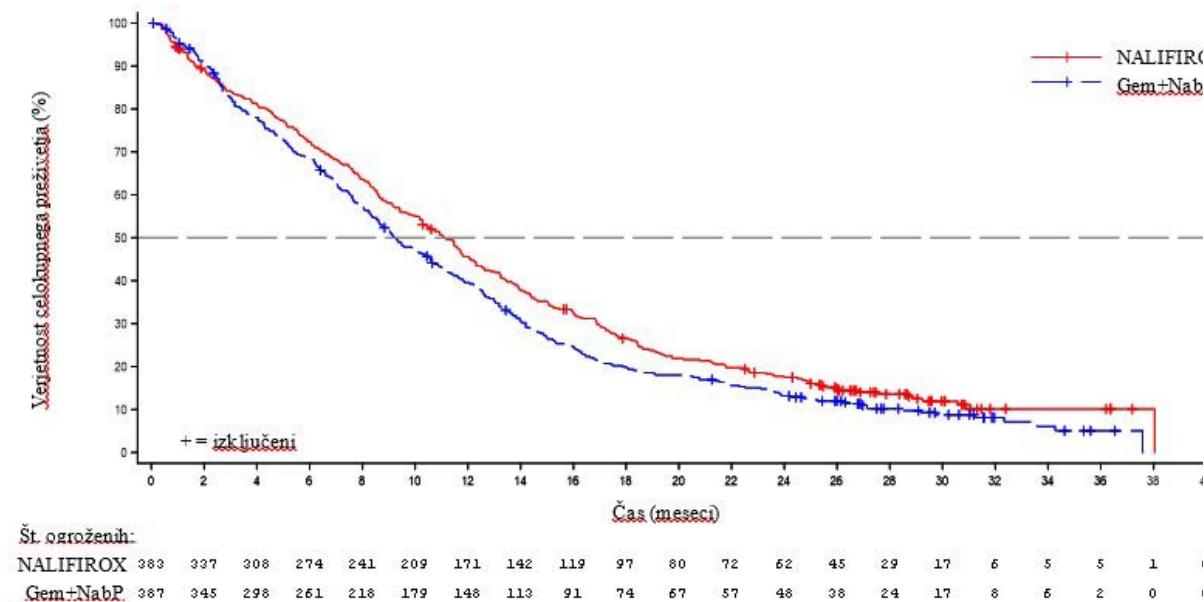
* Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernega tveganja glede na izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG, regijo (Severna Amerika, Vzhodna Azija in ostali svet) in metastaze v jetrih.

** Bolniki so bili izključeni ob uvedbi naknadnega zdravljenja proti raku ali preklicu soglasja za študijo ali ob izgubi zaradi FU ali če sta bili izpuščeni 2 zaporedni oceni tumorja, čemur je sledilo napredovanje ali smrt.

† Na podlagi stratificiranega log-rank testa.

Okrajšave: CR = popolni odziv (*complete response*), PR = delni odziv (*partial response*), IZ = interval zaupanja

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja za celokupno preživetje (posodobljeno) iz klinične študije NAPOLI-3, presečni datum = 3. oktober 2023



NAPOLI-1

Varnost in učinkovitost zdravila ONIVYDE pegylated liposomal so preučevali v večnacionalni, randomizirani, odprti, nadzorovani klinični študiji (NAPOLI-1), v kateri so preskušali dva režima zdravljenja za bolnike z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke, ki so imeli dokumentirano napredovalo bolezen po zdravljenju z gemcitabinom ali zdravljenju, ki je vključevalo gemcitabin. Študija je bila zasnovana za ocenjevanje klinične učinkovitosti in varnosti zdravila ONIVYDE pegylated liposomal v monoterapiji ali zdravila ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV v primerjavi z aktivno kontrolno vejo 5-FU/LV.

Bolniki, randomizirani na zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, so na 2 tedna prejeli zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v odmerku 70 mg/m² v obliki 90-minutne intravenske infuzije, ki ji je sledila 30-minutna intravenska infuzija LV v odmerku 400 mg/m², temu pa 46-urna intravenska infuzija 5-FU v odmerku 2400 mg/m². Bolniki s homozigotnostjo za alel UGT1A1*28 so prejeli manjši začetni odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal (glejte poglavje 4.2). Bolniki, randomizirani na 5-FU/LV, so prejeli levkovorin v odmerku 200 mg/m² s 30-minutno intravensko infuzijo, ki ji je sledila 24-urna intravenska infuzija 5-FU v odmerku 2.000 mg/m², kar so prejeli 1., 8., 15. in 22. dan 6-tedenskega cikla. Bolniki, randomizirani na zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v monoterapiji, so ga prejeli v obliki 90-minutne intravenske infuzije v odmerku 100 mg/m² na 3 tedne.

Glavna merila primernosti bolnikov z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke za vključitev v klinično študijo NAPOLI-1 so bila stanje zmogljivosti po Karnofskyju (KPS) ≥ 70 , normalna raven bilirubina, raven aminotransferaz $\leq 2,5$ -krat ULN ali ≤ 5 -krat ULN za bolnike z jetrnimi metastazami in albumin $\geq 3,0$ g/dl.

Skupaj je bilo randomiziranih 417 bolnikov, in sicer v vejo z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (n = 117), v vejo z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal v monoterapiji (n = 151) in vejo s 5-FU/LV (n = 149). Demografski podatki bolnikov in značilnosti bolezni ob vključitvi so bili uravnoteženi med vejami študije.

V populaciji z namenom zdravljenja (celotni randomizirani populaciji) je bila mediana starost 63 let (razpon 31 – 87 let), 57 % je bilo moških ter 61 % oseb kavkazijskega porekla in 33 % oseb azijskega porekla. Povprečna izhodiščna raven albumina je bila 3,6 g/dl, izhodiščni rezultat KPS pa je bil 90 - 100 pri 55 % bolnikov. Značilnosti bolezni so zajemale 68 % bolnikov z jetrnimi metastazami in 31 % s pljučnimi metastazami; 12 % bolnikov se predhodno ni zdravilo zaradi metastaz, 56 % bolnikov se je predhodno zdravilo z eno linijo zdravljenja za metastaze, 32 % bolnikov se je predhodno zdravilo z dvema ali več linijami zdravljenja za metastaze.

Bolniki so prejeli zdravljenje do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti. Primarno merilo izida je bilo celokupno preživetje (OS, *overall survival*). Dodatna merila izida so vključevala preživetje brez napredovanja (PFS, *progression-free survival*) in objektivni odziv na zdravljenje (ORR, *objective response rate*). Rezultati so prikazani v preglednici 6. Celokupno preživetje je prikazano na sliki 2.

Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti iz klinične študije NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (n = 117)	5-FU/LV (n = 119)
Celokupno preživetje ¹		
Število smrti, n (%)	75 (64)	80 (67)
Mediana OS (mesece)	6,1	4,2
(95-odstotni interval zaupanja (IZ))	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ) ³	0,67 (0,49-0,92)	
p-vrednost ⁴	0,0122	
Preživetje brez napredovanja ^{1,2}		
Smrt ali napredovanje, n (%)	83 (71)	92 (77)
Mediana PFS (mesece)	3,1	1,5
(95-odstotni IZ)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ) ³	0,56 (0,41-0,75)	
p-vrednost ⁴	0,0001	
Objektivna stopnja odziva ²		
n	19	1
ORR (%)	16,2	0,8

	ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (n = 117)	5-FU/LV (n = 119)
95-odstotni IZ stopnje ⁵	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Razlika v stopnji (95-odstotni IZ) ⁵	15,4 (8,5, 22,3)	
p-vrednost ⁶	< 0,0001	

¹ Mediana je ocena srednjega časa preživetja po Kaplan-Meierju

² Skladno s smernicami RECIST, v 1.1.

³ Analiza s Coxovim modelom

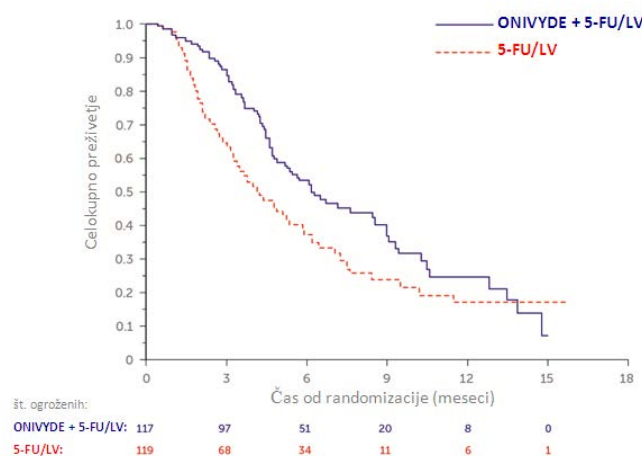
⁴ Nestratificiran test log-rank

⁵ Na osnovi normalne aproksimacije

⁶ Fisherjev eksaktni test

Okrajšave: 5-FU/LV = 5-fluorouracil/levkovorin; IZ = interval zaupanja

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja za celokupno preživetje iz klinične študije NAPOLI-1



Pri omejenem številu bolnikov, ki so bili predhodno izpostavljeni neliposomskemu irinotekanu, koristen vpliv zdravila ONIVYDE pegylated liposomal ni bil ugotovljen.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje raka trebušne slinavke (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Liposomska inkapsulacija irinotekana podaljša čas v obtoku in omeji porazdelitev v primerjavi z neliposomskim irinotekanom.

Plazemsko farmakokinetiko skupnega irinotekana in skupnega SN-38 so z uporabo populacijske farmakokinetične analize ocenjevali pri 1058 bolnikih z rakom, ki so prejeli zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal samostojno ali kot del kombinirane kemoterapije v odmerkih med 35 in 155 mg/m². Farmakokinetični parametri analitov skupnega irinotekana in SN-38 po dajanju zdravila ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² kot samostojnega zdravila ali kot del kombinirane

kemoterapije in 50 mg/m² kot del režima NALIRIFOX (zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatin/5-FU/LV) so predstavljeni v preglednici 7.

Preglednica 7: Povzetek geometrijske sredine (geometrijski KV) skupnega irinotekana in skupnega SN-38

Začetni odmerek (mg/m ²)	Opisna statistika	Skupni irinotekan			Skupni SN-38	
		C _{max} [µg/ML]	AUC _{SS} [dan·µg/ML]	t _{1/2} [dan]	C _{max} [ng/ML]	AUC _{SS} [dan·ng/ML]
50*	n	360	360	360	360	360
	Geometrijska sredina	25,1	37,8	1,93	2,09	12,1
	Geometrijski KV (%)	18,5	73,6	14	42,1	46,6
70**	n	116	116	116	116	116
	Geometrijska sredina	29,0	46,6	1,91	2,50	14,5
	Geometrijski KV (%)	17,6	60,3	8,4	57,3	45,0

AUC_{SS}: površina pod krivuljo plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja za obdobje dveh tednov

t_{1/2}: končni razpolovni čas izločanja

C_{max}: najvišja plazemska koncentracija

KV: koeficient variacije

* ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatin/5-FU/levkovorin (NAPOLI-3)

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

Porazdelitev

Neposredno merjenje liposomskega irinotekana kaže, da 95 % irinotekana v obtoku ostane inkapsuliranega v liposomu. Neliposomski irinotekan ima velik porazdelitveni volumen (138 l/m²). Porazdelitveni volumen zdravila ONIVYDE pegylated liposomal je 4 L (podatek pridobljen iz populacijske farmakokinetične analize), kar kaže, da je zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal večinoma omejeno na žilno tekočino.

Vezava zdravila ONIVYDE pegylated liposomal na plazemske beljakovine je zanemarljiva (< 0,44 % skupnega irinotekana v zdravilu ONIVYDE pegylated liposomal). Vezava neliposomskega irinotekana na plazemske beljakovine je zmerna (30–68-odstotna), SN-38 pa se močno veže na plazemske beljakovine (približno 95-odstotno).

Biotransformacija

Irinotekan, ki se sprosti iz liposomske inkapsulacije, ima podobno presnovno pot kot neliposomski irinotekan.

Presnovno pretvorbo irinotekana v aktivni presnovek SN-38 posredujejo karboksilesteraze. Študije *in vitro* kažejo, da irinotekan, SN-38 in drug presnovek aminopentan karboksilna kislina (APC) ne zavirajo izoenzimov citokroma P-450. SN-38 se nato konjugira, večinoma z encimom UDP-glukuronozil-transferazo 1A1 (UGT1A1), da nastane glukuronidni presnovek. Aktivnost UGT1A1 je manjša pri posameznikih z genetskimi polimorfizmi, ki povzročajo zmanjšano aktivnost encima, kot je polimorfizem UGT1A1*28. V populacijski farmakokinetični analizi ni bilo pomembne povezave med polimorfizmom UGT1A1*28 (homozigotnost 7/7 (8 %) v primerjavi z nehomozigotnostjo 7/7) in očistkom SN-38.

Izločanje

Odstranjevanje zdravila ONIVYDE pegylated liposomal in neliposomskega irinotekana pri človeku še ni popolnoma pojasnjeno.

Izločanje neliposomskega irinotekana z urinom je med 11 in 20 %, SN-38 < 1 % in glukuronida SN-38 3 %. Kumulativno izločanje irinotekana in njegovih presnovkov (SN-38 in glukuronida SN-38) z žolčem in urinom v 48 urah po dajanju neliposomskega irinotekana pri dveh bolnikih je bilo v razponu med približno 25 % (100 mg/m²) in 50 % (300 mg/m²).

Ledvična okvara

Posebne farmakokinetične študije pri bolnikih z ledvično okvaro niso izvedli. Očistek kreatinina ni bil ugotovljen kot pomembna sopspremenljivka očistka SN-38. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (CL_{cr} < 30 ml/min) ni bilo dovolj podatkov, da bi lahko ocenili njen učinek na farmakokinetiko (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetna okvara

Posebne farmakokinetične študije pri bolnikih z jetrno okvaro niso izvedli. V populacijski farmakokinetični analizi je bila zvišana raven bilirubina povezana z manjšim očistkom SN-38. Raven bilirubina 1,14 mg/dl (95. percentil celotne populacije) vodi do 32-odstotnega povečanja AUC pri SN-38 v primerjavi s srednjo ravno bilirubina 0,44 mg/dl (54 od 1055 bolnikov, ocenjenih v modelu, je imelo raven bilirubina ≥ 1,14 mg/dl). Podatki za bolnike z ravno bilirubina > 2,8 mg/dl niso na voljo. Vendar pa zvišane koncentracije ALT/AST niso vplivale na skupne koncentracije SN-38. Podatki za bolnike s skupnim bilirubinom, ki je več kot 2-krat višji od ULN, niso na voljo.

Druge posebne skupine bolnikov

Starost in spol

Populacijska farmakokinetična analiza pri bolnikih, starih med 20 in 87 let, od katerih jih je bilo 11 % v prejšnjih kliničnih študijah in 6,9 % v klinični študiji NAPOLI-3 starih ≥ 75 let, kaže, da starost nima klinično pomembnega učinka na izpostavljenost irinotekanu in SN-38.

Spol je bil s povečanjem AUC pri irinotekanu za 28 % in s klinično pomembnim povečanjem AUC pri SN-38 za 32 % pri ženskah ugotovljen za pomembno sopspremenljivko v populacijski farmakokinetični analizi, če ni bil prilagojen na nobeno drugo sopspremenljivko.

Etnična pripadnost

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da je AUC pri irinotekanu za 32 % nižji pri preiskovancih azijskega porekla kot pri preiskovancih drugih etničnih pripadnosti, kar je klinično pomembno.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

NAPOLI-3:

V analizi izpostavljenosti in varnosti, ki je temeljila na podatkih 360 preiskovancev, ki so bili vključeni klinično študijo NAPOLI-3 in zdravljeni s 50 mg/m² zdravila ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji s 5-FU, LV in oksaliplatinom, se je verjetnost za pojav driske 3. stopnje ali več ali nevtropenije 3. stopnje ali več povečala z naraščajočo izpostavljenostjo irinotekanu in SN-38. Razmerje med izpostavljenostjo in učinkovitostjo ni bilo klinično pomembno.

NAPOLI-1:

V združeni analizi 353 bolnikov je bila višja vrednost SN-38 C_{max} v plazmi povezana z večjo verjetnostjo za pojav nevtropenije, višja vrednost skupnega irinotekana C_{max} pa z večjo verjetnostjo za pojav driske.

V klinični študiji NAPOLI-1 sta bili večja plazemska izpostavljenost skupnemu irinotekanu in SN-38 pri bolnikih v veji zdravljenja z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV povezani z daljšima OS in PFS ter višjim ORR (objektivno stopnjo odziva).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti enkratnih in ponavljajočih odmerkov pri miših, podganah in psih sta bila tarčna organa toksičnosti prebavni trakt in hematološki sistem. Resnost učinkov je bila povezana z odmerkom in je bila reverzibilna. Raven brez opaženega škodljivega učinka (NOAEL, *no-observed-adverse-effect level*) pri podganah in psih po 90-minutni intravenski infuziji zdravila ONIVYDE pegylated liposomal na 3 tedne, kar je trajalo skupaj 18 tednov, je bila 155 mg/m². V farmakoloških študijah varnosti zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v odmerkih do 18 mg/kg ali 360 mg/m² ni imelo učinka na kardiovaskularne, hemodinamske, elektrokardiografske in respiratorne parametre. V študijah toksičnosti s ponavljajočimi odmerki pri podganah niso opazili znakov, ki bi kazali na toksičnost, povezano s CZS.

Genotoksični in kancerogeni potencial

Študij genotoksičnosti zdravila ONIVYDE pegylated liposomal niso izvedli. Neliposomski irinotekan in SN-38 sta bila genotoksična *in vitro* v testu kromosomskih aberacij na celicah CHO ter *in vivo* v testu mikronukleusov na miših. V drugih študijah z irinotekanom z Amesovim testom niso opazili mutagenega potenciala.

Študij kancerogenosti zdravila ONIVYDE pegylated liposomal niso izvedli. Pri neliposomskem irinotekanu pri podganah, ki so 13 tednov enkrat tedensko dobivale največji odmerek 150 mg/m², 91 tednov po koncu dajanja zdravila niso poročali o tumorjih, povezanih z zdravljenjem. V teh pogojih je bila pojavnost kombiniranih endometrijskih stromalnih polipov na materničnem rogu in endometrijskih stromalnih sarkomov linearno povezana z odmerkom. Irinotekan zaradi svojega mehanizma delovanja velja za potencialni kancerogen.

Škodljivi učinki na sposobnost razmnoževanja

Študij škodljivih učinkov zdravila ONIVYDE pegylated liposomal na sposobnost razmnoževanja in razvoj niso izvedli.

Neliposomski irinotekan je bil v odmerkih, manjših od terapevtskega odmerka pri človeku, teratogen za podgane in kunce. Pri podganah so imeli mladiči, ki so se skotili živalim, ki so prejemale zdravilo, in so imeli zunanje nepravilnosti, zmanjšano plodnost. Pri morfološko normalnih mladičih tega niso opazili. Pri brejih podganah so opazili zmanjšano placentarno maso, pri potomstvu pa manjše preživetje plodov ter povečano pojavnost vedenjskih nepravilnosti.

Neliposomski irinotekan je povzročil atrofijo moških reprodukcijskih organov pri podganah in psih po večkratnih dnevni odmerkih 20 mg/kg oziroma 0,4 mg/kg. Ti učinki so bili po prenehanju zdravljenja reverzibilni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Lipidi za tvorbo liposomov

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

holesterol

N-(karbonil-metoksipolietilenglikol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin (MPEG-2000-DSPE)

Druge pomožne snovi

saharozni oktasulfat

2- [4- (2-hidroksietil)piperazin-1-il] etansulfonska kislina (pufer HEPES)

natrijev klorid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ONIVYDE pegylated liposomal ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta.

Po redčenju

Kemijska in fizikalna stabilnost razredčene disperzije za injiciranje pri temperaturi 15 °C–25 °C je dokazana za 6 ur, v hladilniku (2 °C–8 °C) pa za ne več kot 24 ur.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla vrste I z 10 ml koncentrata s sivim klorobutilnim zamaškom in aluminijastim pokrovčkom z zaporko, ki se odtrga na poteg (flip-off).

Eno pakiranje vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal je citotoksično zdravilo, zato je pri ravnanju z njim potrebna previdnost. Med ravnanjem z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal in njegovim dajanjem priporočamo uporabo rokavic, zaščitnih očal in zaščitnih oblačil. Če disperzija pride v stik s kožo, jo takoj in temeljito izperite z milom in vodo. Če disperzija pride v stik s sluznicami, jih temeljito izperite z vodo. Nosečnice z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal zaradi njegove citotoksičnosti ne smejo delati.

Priprava disperzije in dajanje

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal je na voljo kot sterilna liposomska disperzija v koncentraciji 4,3 mg/ml, ki jo morate pred uporabo razredčiti z uporabo igle velikosti 21G ali tanjšo. Zdravilo razredčite s 5-odstotno raztopino glukoze za injiciranje ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje in pripravite disperzijo z ustreznim odmerkom zdravila ONIVYDE pegylated liposomal, razredčenega do končnega volumna 500 ml. Razredčeno disperzijo premešajte z nežnim obračanjem. Razredčena disperzija je bistra do belkasta do rahlo mlečna in brez vidnih delcev.

Pri zdravljenju prve izbire odraslih bolnikov z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke je treba zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal dajati pred oksaliplatinom, temu sledi LV, nato pa sledi 5-FU. Pri zdravljenju metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen po zdravljenju na osnovi gemcitabina napredovala, je treba zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal dajati pred LV, temu pa sledi 5-FU. Zdravila ONIVYDE pegylated liposomal ne smete dajati v obliki bolusne injekcije ali nerazredčene disperzije.

Med pripravo infuzije morate uporabljati aseptične tehnike. Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal je samo za enkratno uporabo.

Potrebna je previdnost, da ne pride do ekstravazacije, mesto infuzije pa je treba spremljati glede znakov vnetja. Če pride do ekstravazacije, se priporoča izpiranje mesta z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje in/ali sterilno vodo ter ledeni obkladki.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1130/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. oktober 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 16. julij 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Francija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat za disperzijo za infundiranje
irinotekan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 43 mg brezvodnega irinotekana (v obliki irinotekanijeve soli saharoznega oktasulfata v pegilirani liposomski formulaciji).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

DSPC

holesterol

MPEG-2000-DSPE

saharozni oktasulfat

pufer HEPES

natrijev klorid

voda za injekcije

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za disperzijo za infundiranje.

43 mg/10 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intravenska uporaba po razredčenju

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravilo Onivyde pegylated liposomal (irinotekan) ni enakovredno neliposomskim formulacijam. Ne zamenjajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Citotoksično: ravnajte previdno; posebno odstranjevanje.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1130/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat za disperzijo za infundiranje
irinotekan
i.v. uporaba po razredčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

43 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat za disperzijo za infundiranje irinotekan

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal
3. Kako se uporablja zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ONIVYDE pegylated liposomal
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal in kako deluje

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal je zdravilo za zdravljenje raka in vsebuje učinkovino irinotekan. Ta učinkovina je shranjena v majhnih lipidnih (maščobnih) delcih, imenovanih liposomi.

Irinotekan spada v skupino zdravil za zdravljenje raka, imenovanih „zaviralci topoizomerase“. Zavira encim, imenovan topoizomeraza I, ki je vključen v delitev celične DNA. Tako prepreči razmnoževanje in rast rakavih celic, ki sčasoma odmrejo.

Liposomi naj bi se nakopičili v tumorju in sčasoma počasi sproščali zdravilo ter tako omogočili, da učinkuje dlje časa.

Za kaj uporabljamo zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom trebušne slinavke (rakom trebušne slinavke, ki se je že razširil drugje po telesu), ki se predhodno niso zdravili zaradi raka ali bolnikov, ki so se predhodno zdravili zaradi raka z zdravilom, imenovanim gemcitabin.

Pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili zaradi raka, se zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje raka, imenovanimi oksaliplatin, 5-fluorouracil in levkovorin.

Pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z gemcitabinom, se zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal se uporablja v kombinaciji z drugima zdraviloma za zdravljenje raka, imenovanimi 5-fluorouracil in levkovorin.

Če imate dodatna vprašanja o načinu delovanja zdravila ONIVYDE pegylated liposomal ali o tem, zakaj so ga vam predpisali, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal

Natančno upoštevajte vsa zdravnikova navodila. Lahko se razlikujejo od splošnih informacij v tem navodilu.

Ne uporabljajte zdravila ONIVYDE pegylated liposomal

- če ste v preteklosti imeli hudo alergijo na irinotekan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred boste prejeli zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli težave z jetri ali zlatenico,
- če ste kdaj imeli pljučno bolezen ali ste predhodno prejeli zdravila (kolonije stimulirajoče faktorje) za povečanje števila krvnih celic ali ste se zdravili z obsevanjem,
- če jemljete druga zdravila (glejte poglavje „Druga zdravila in zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal“),
- če načrtujete cepljenje, ker se številna cepiva med kemoterapijo ne smejo dajati,
- če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija, ker to zdravilo vsebuje natrij.

Med zdravljenjem z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če nenadoma občutite zadihanost, pordelost, glavobol, kožni izpuščaj ali koprivnico (srbeč izpuščaj z nenadnim pojavom otečenih rdečih bunkic na koži), srbečico, otekanje okrog oči, tiščanje v prsih ali grlu med infuzijo ali kmalu po njej,
- če se pojavi povišana telesna temperatura, mrzlica ali drugi simptomi okužbe,
- če se pojavi driska s pogostim odvajanjem tekočega blata, ki je ni mogoče obvladati v 12 do 24 urah zdravljenja (glejte spodaj),
- če ste brez sape ali kašljate,
- če se pojavijo znaki ali simptomi krvnega strdka, kot so nenadna bolečina in otekanje v nogi ali roki, nenaden pojav kašlja, bolečine v prsih ali oteženo dihanje.

Kaj storiti v primeru driske

Ob prvem pojavu tekočega blata začnite piti večje količine rehidracijske tekočine (npr. vode, gazirane vode, gazirane pijače, juhe), da preprečite preveliko izgubo tekočine in soli iz telesa. Takoj se obrnite na zdravnika, ki bo uvedel primerno zdravljenje. Zdravnik vam bo morda dal zdravilo, ki vsebuje loperamid, s katerim se boste začeli zdraviti doma, vendar ga ne smete uporabljati dlje kot 48 ur zaporedoma. Če mehko blato vztraja, se obrnite na zdravnika.

Krvne preiskave in zdravstvene preiskave

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal bo zdravnik opravil krvne preiskave (ali druge zdravstvene preiskave), s katerimi bo določil za vas najprimernejši začetni odmerek. Med zdravljenjem boste morali iti na (krvne ali drugačne) preiskave, tako da bo zdravnik lahko spremljal krvne celice in ocenil, kako se odzivate na zdravljenje. Vaš zdravnik bo morda moral spremeniti odmerek ali vaše zdravljenje.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila ONIVYDE pegylated liposomal pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti je pomembno, da zdravniku poveste, če ste že kdaj prej prejeli irinotekan v kateri koli obliki.

Zdravila ONIVYDE pegylated liposomal ne smete uporabljati namesto drugih zdravil, ki vsebujejo irinotekan, ker zaprt v liposome deluje drugače kot v prosti obliki.

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če prejemate ali ste pred kratkim prejeli kemoterapijo in/ali radioterapijo ali protiglivično zdravljenje s flucitozinom.

Prav tako je zelo pomembno, da zdravniku poveste, če uporabljate tudi katero izmed naslednjih zdravil, ker znižujejo raven irinotekana v telesu:

- fenitoin, fenobarbital ali karbamazepin (zdravila za zdravljenje epileptičnih napadov in padcev),
- rifampicin in rifabutin (zdravila za zdravljenje tuberkuloze),
- šentjanževka (zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije in slabega razpoloženja).

Zlasti pomembno je, da zdravniku poveste, če uporabljate tudi katero od naslednjih zdravil, ker zvišujejo raven irinotekana v telesu:

- ketokonazol, itraconazol ali vorikonazol (zdravila za zdravljenje glivičnih okužb),
- klaritromicin (antibiotik za zdravljenje bakterijskih okužb),
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, atazanavir (zdravila proti okužbi s HIV),
- regorafenib (zdravilo za zdravljenje določenih oblik raka),
- telaprevir (zdravilo za zdravljenje jetrne bolezni, imenovane hepatitis C),
- nefazodon (zdravilo za zdravljenje depresije in slabega razpoloženja),
- gemfibrozil (zdravilo za zdravljenje visoke ravni maščob v krvi).

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal ne jejte grenivk in ne pijte grenivkinega soka, ker lahko zviša ravni irinotekana v telesu.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Zdravila ONIVYDE pegylated liposomal ne smete prejemati, če ste noseči, ker lahko škoduje otroku. Obvestite zdravnika, če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči. Posvetujte se z zdravnikom, če načrtujete zanositev. Če prejemate zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal, lahko začnete dojit šele en mesec po zadnjem odmerku.

Pred začetkom jemanja tega zdravila se pogovorite z zdravnikom o možnem tveganju ob zdravljenju in možnostih, ki bodo lahko ohranile vašo sposobnost, da bi imeli otroke.

Med zdravljenjem z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal in še sedem mesecev po tem morate uporabljati vam primerno zanesljivo kontracepcijo, da preprečite zanositev v tem obdobju. Moški morajo med zdravljenjem in še 4 mesece po zdravljenju z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal uporabljati kondome.

Obvestite zdravnika, če dojite. Zdravila ONIVYDE pegylated liposomal ne smete prejemati, če dojite, ker lahko škoduje otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev (ker ste zaradi uporabe zdravila ONIVYDE pegylated liposomal lahko zaspani, omotični in izčrpani). Če ste zaspani, omotični ali izčrpani, ne upravljajte vozil in strojev ter ne opravljajte drugih opravil, pri katerih potrebujete popolno pozornost.

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 33,1 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 1,65 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako se uporablja zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal smejo dajati samo zdravstveni delavci, usposobljeni za dajanje zdravil za zdravljenje raka.

Natančno upoštevajte vsa navodila, ki ste jih prejeli od zdravnika ali medicinske sestre.

O odmerkih, ki jih boste prejemali, bo presodil zdravnik.

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal se daje s kapalno infuzijo (infundiranjem) v veno, kar mora trajati vsaj 90 minut, prejeti pa ga morate v enkratnem odmerku.

Če predhodno niste bili zdravljeni zaradi raka, boste po prejemu zdravila ONIVYDE pegylated liposomal prejeli še tri zdravila, imenovana oksaliplatin, levkovorin in 5-fluorouracil.

Če ste bili predhodno zdravljeni z zdravilom gemcitabin, boste po prejemu zdravila ONIVYDE pegylated liposomal prejeli še dve zdravili, levkovorin in 5-fluorouracil.

Zdravljenje se bo ponovilo na vsaka dva tedna.

V določenih primerih so potrebni manjši odmerki ali daljši intervali med odmerjanjem.

Morda boste pred infuzijo prejeli zdravila proti slabosti in bruhanju. Če ste pri predhodnih zdravljenjih z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal občutili znojenje, trebušne krče in slinjenje, skupaj z zgodnjim pogostim in tekočim odvajanjem blata, boste morda pred odmerkom zdravila ONIVYDE pegylated liposomal prejeli dodatna zdravila za preprečevanje ali zmanjševanje teh učinkov v naslednjem ciklu zdravljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pomembno je, da veste, kateri so možni neželeni učinki.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi druga zdravila, ki vam bodo pomagala obvladati neželene učinke.

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro o katerem koli izmed naslednjih resnih neželenih učinkov:

- Če občutite otekanje pod kožo (angioedem) in/ali simptome možne anafilaktične/anafilaktoidne reakcije kot so nenadna zadihanost, pordelost, slabost, glavobol, kožni izpuščaj ali koprivnico (srbeč izpuščaj z nenadnim pojavom otečenih rdečih bunkic na koži), srbečico, otekanje okrog oči, tiščanje v prsih ali grlu med infuzijo ali kmalu po njej. Hude preobčutljivostne reakcije so lahko življenje ogrožajoče. Infuzijo bo morda treba prekiniti, vi pa boste morda potrebovali zdravljenje ali opazovanje zaradi neželenih učinkov.
- Če se pojavijo povišana telesna temperatura, mrzlica in znaki okužbe (ker zaradi tega morda potrebujete takojšnje zdravljenje).
- Če imate hudo, trajno drisko (tekoče in pogosto odvajanje blata) – glejte poglavje 2.

Pojavijo se lahko naslednji drugi neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Spremembe vrednosti laboratorijskih preiskav

- majhno število belih krvnih celic (nevtropenija in levkopenija), majhno število rdečih krvnih celic (anemija)
- majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija)
- nizka raven soli v telesu (npr. kalija, magnezija)

Želodec in črevesje

- driska (mehko ali vodeno in pogosto odvajanje blata)
- slabost in bruhanje
- bolečine v želodcu ali črevesju
- vnetje v ustih
- vnetje in otekanje sluznice prebavnega trakta (mukozno vnetje)

Splošno

- izguba telesne mase
- izguba teka
- izguba telesne tekočine (dehidracija)
- utrujenost in splošna šibkost
- nenormalno zadrževanje tekočine v telesu, ki povzroča otekanje prizadetih tkiv (edem)
- vročina

Koža

- nenavadno izpadanje las

Živčevje

- omotica
- poškodbe živcev v rokah in nogah, ki povzročajo bolečino ali odrevenelost, pekoč občutek in mravljinčenje (periferna nevropatija)
- parestezija, občutek odrevenelosti, zbadanje in mravljinčenje
- slab okus v ustih

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Spremembe vrednosti laboratorijskih preiskav

- majhno število podvrste belih krvnih celic, imenovanih limfociti, ki imajo pomembno vlogo v imunskem sistemu (limfopenija)
- nizka raven sladkorja v krvi (hipoglikemija)
- nenormalno nizka raven albumina v krvi (glavne beljakovine v telesu)
- zvišana raven jetrnih encimov (alanin-aminotransferaze ali aspartat-aminotransferaze) pri laboratorijskih krvnih preiskavah
- visoka raven alkalne fosfataze v krvi, beljakovine, ki sodeluje pri specifičnih kemičnih procesih v telesu in ki se nahaja v mnogih delih telesa, kar je lahko znak bolezni jeter ali kosti
- zvišana raven bilirubina (oranžno-rumenega pigmenta, odpadnega produkta normalnega razpada rdečih krvnih celic) v drugih laboratorijskih preiskavah, povezanih z delovanjem jeter
- zvišanje drugih rezultatov laboratorijskih preiskav (zvišano mednarodno umerjeno razmerje) povezanih z delovanjem sistema strjevanja krvi
- zvišane vrednosti kreatinina v krvi, ki kaže, da ledvice ne delujejo dobro

Želodec in črevesje

- vnetje želodca in črevesa (gastroenteritis)
- črevesno vnetje (kolitis), črevesno vnetje, ki se kaže z drisko (enterokolitis), plini, otekanje trebuha
- prebavne motnje
- zaprtje
- bolezen, pri kateri se želodčna kislina dvigne v požiralnik (gastroezofagealna refluksna bolezen)
- težave pri požiranju (disfagija)
- hemoroidi
- suha usta

Splošno

- mrzlica
- nespečnost
- nenormalna reakcija na infuzijo, ki povzroči simptome, kot so zasoplost, pordelost, glavobol, tiščanje v prsih ali grlu
- pospešeno bitje srca
- zamegljen vid
- glavbol

Koža

- srbenje
- suha koža
- kožni izpuščaji
- sindrom dlani in stopal – rdečica, oteklina in/ali bolečina na dlaneh in/ali podplatih
- temnejši predeli klože (hiperpigmentacija)

Živčevje

- sindrom, imenovan holinergični sindrom, ki vključuje znojenje, slinjenje in trebušne krče
- toksičnost, ki povzroča nevrološke motnje
- neprijeten in nenormalen občutek ob dotiku
- tresenje

Okužbe

- okužbe, na primer glivične okužbe v ustih (oralna kandidoza), povišana telesna temperatura z nizkim številom belih krvnih celic (febrilna nevtropenija), okužba, povezana z dajanjem zdravila v veno
- potencialno življenjsko nevarni zapleti z vnetjem celega telesa (septični šok)
- okužba pljuč (pljučnica)
- okužba sečil

Ožilje

- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- trombembolični dogodki: nastanek krvnega strdka v globoki veni (globoka venska tromboza) ali zapora glavne pljučne arterije ali ene izmed njenih vej (pljučna embolija) ali zapora zaradi krvnega strdka drugje v krvnem obtoku (embolija)

Pljuča in dihalne poti

- okvara glasu, hripav ali pretirano zasopel glas
- zasoplost
- vnetje nosu in žrela
- kolcanje
- krvavitev iz nosu

Ledvice

- nenadne težave z delovanjem ledvic, ki lahko povzročijo hitro poslabšanje ali prenehanje delovanja ledvic

Mišice

- mišična oslabeledost, bolečine v mišicah, nenormalno krčenje mišic

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

Spremembe vrednosti laboratorijskih preiskav

- mejno število vseh vrst celic (pancitopenija)
- hemolitična anemija (čezmerna razgradnja rdečih krvnih celic)
- povečano število monocitov, zvišana raven monocitov v krvi (podvrsta belih krvnih celic)
- zvišana raven troponina I v krvi, beljakovine, ki pokaže, ali je vaše srce poškodovano
- zmanjšanje skupnih beljakovin, znižanje ravni beljakovin v krvi, kar je povezano z delovanjem jeter ali ledvic ali z malabsorpcijo
- zmanjšan ledvični očistek kreatinina, zmanjšana raven očistka kreatinina, ki kaže, da ledvice ne delujejo pravilno
- presežek beljakovin v urinu
- nenormalna raven soli v krvi
- nizka raven klora v krvi (hipokloremija)
- visoka raven sečne kisline v krvi, ki povzroča različne simptome, zlasti boleče vnetje v sklepih (protin)

- visoka raven krvnega sladkorja (hiperglikemija)
- pomanjkanje železa v krvi

Želodec in črevesje

- vnetje požiralnika
- vnetje sluznice danke (zadnji del debelega črevesa)
- zapora v delu črevesja, ki vodi iz želodca (zapora dvanajstnika)
- nenormalno krčenje mišic v požiralniku (cev, ki vodi od ust do želodca)
- izguba gibanja črevesnih mišic (paralitični ileus)
- pomanjkanje nadzora nad odvajanjem blata (analna inkontinenca), analna razpoka, težave pri odvajanju blata (bolečina, napenjanje, ovirana defekacija)
- prehod krvi skozi anus (hematohezija)
- rektalna krvavitev
- boleča rana v notranjosti ust (aftozni ulkus), nenormalen in neprijeten občutek v ustih, občutki, kot so odrevenelost, zbadanje, mravljinčenje v ustih, vnetje ustnih kotov (ali oralne komisure), izguba ali erozija tkiva v ustih (ustna razjeda)
- motnje jezika
- zobni karies, motnje dlesni, bolezn dlesni, povečan občutek ali občutljivost zob, resno vnetje dlesni
- želodčne motnje, vnetje želodčne sluznice (gastritis)
- riganje (eruktacija)
- divertikulitis (bolezen, ki prizadene črevesje)

Splošno

- alergijska reakcija na zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal (na zdravilno učinkovino ali pomožne snovi)
- draženje oči, zmanjšanje ostrine vida, konjunktivitis, rdečina in nelagodje v očesu
- vrtoglavica, občutek vrtenja
- splošno slabo počutje
- splošno poslabšanje telesnega zdravja
- rdeč, boleč in pogosto otekel predel na delu telesa (vnetje)
- odpoved enega ali več organov hkrati
- nenormalnosti občutenja temperature, izmerjena telesna temperatura pod 35 °C (hipotermija)
- otekanje ustnic in obraza
- gripi podobni simptomi, kot so visoka temperatura, vneto grlo, izcedek iz nosu, kašelj in mrzlica
- pomanjkanje pravilne prehrane
- zadrževanje tekočine v okolici tumorja
- prekomerno potenje
- občutek hladu v okončinah

Koža

- koprivnica (otekle, rdeče izbokline)
- toksičnost, ki povzroča motnje nohtov, spremenjena barva nohtov
- kožne lezije, pordelost kože (eritem), suha koža, občutljiva koža
- vrsta izpuščaja z mehurčkom podobnimi lezijami, napolnjenimi z gnojem (pustulozni izpuščaj), vnetje kože z bulami (bulozni dermatitis)
- generalizirani eksfoliativni dermatitis, luščenje kože
- petehije, drobne krvave lise pod kožo, in teleangiiektazije, vidne majhne linearne rdeče krvne žile
- vnetna bolezen, ki povzroča rdeče, luskaste lise na koži (psoriaza)
- suhost vulve in vagine

Živčevje

- epileptični napadi
- krvavitev v možganih (cerebralna hemoragija), nenadna prekinitev krvnega obtoka v možganih zaradi blokiranosti oskrbe dela možganov s krvjo (ishemična možganska kap), začasna prekinitev pretoka krvi v možganih (tranzitorna ishemična ataka)
- nezmožnost vohanja (anozmija), delna ali popolna izguba ali oslabitev okusa (agevzija)
- občutek nestabilnosti ali omotice (motnje ravnotežja)
- čezmerna zaspanost
- zmanjšan občutek za dotik, bolečino in temperaturo

- omejitve v kognitivnem delovanju in spretnostih (intelektualna prizadetost) ter nenavadno pomanjkanje energije in mentalne ostrine (letargija)
- zmanjšana sposobnost pomnjenja
- neposreden, prehodni občutek izgube zavesti (presinkopa) in omedlevice (sinkopa)
- občutek zmedenosti
- nevroza (duševna motnja z visoko stopnjo anksioznosti) in depresija

Okužbe

- sistemsko vnetje telesa, ki ga povzroča okužba žolčnika in žolčevodov (biliarna sepsa)
- vročina zaradi okužbe
- bakterijska okužba, ki jo povzroča *Clostridium difficile*
- okužba sluznic (okužba sluznice telesnih votlin)
- furunkel, bakterijska okužba lasnih mešičkov
- okužba glasilk (laringitis)
- sinusitis, vnetje sinusov
- okužba zob
- glivična okužba ust
- *Herpes simplex*, virusna okužba ust (herpes) ali genitalij
- mikotična okužba vulve in vagine
- analni absces, otekel analni predel, kjer se je nabral gnoj

Pljuča in dihalne poti

- zmanjšana razpoložljivost kisika v telesnih tkivih ali povečana preskrba s kisikom v telesnih tkivih in organih
- kašelj
- vnetje v nosu
- kolaps celotnega pljuča ali dela (atelektaza)
- vnetje pljuč (pnevmonitis, intersticijska pljučna bolezen)

Bolečina

- bolečina, nesrčna bolečina v prsnem košu, bolečina v predelu pazduhe, bolečina v sklepih
- bolečina v hrbtu, bolečina v kosteh, bolečina v okončinah, bolečina in vnetje več sklepov (poliartritis), bolečina v ustih in žrelu (orofaringealna bolečina)
- bolečina v prsnem košu
- bolečina v ustih (oralna parestezija)
- bolečina v dlesnih
- boleče uriniranje

Srce in ožilje

- angina pectoris - bolečine v prsnem košu, čeljusti in hrbtu, ki jih povzročijo fizični napor in težave s pretokom krvi v srce
- srčni napad
- močan srčni utrip, ki je lahko hiter ali nepravilen
- nenormalna električna aktivnost srca, ki vpliva na njegov ritem (podaljšan interval QT na elektrokardiogramu)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- vnetje vene (flebitis)
- zbiranje krvi pod kožo (hematom)

Jetra

- vnetje žolčevodov, ki ga običajno povzročijo bakterije (holangitis)
- vnetje jeter kot reakcija na nekatere snovi
- zmanjšan pretok žolča iz jeter zaradi blokade (holestaza)
- jetrna citoliza, vnetje jeter s povišano koncentracijo transaminaz v krvi (krvnih kemikalij iz jeter, ki povedo, kako jetra delujejo)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v

Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ONIVYDE pegylated liposomal

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko koncentrat razredčite za infuzijo s 5-odstotno raztopino glukoze za injiciranje ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, morate disperzijo uporabiti čim prej, vendar jo lahko do 6 ur hranite pri sobni temperaturi (15 °C–25 °C). Razredčeno disperzijo za infundiranje lahko pred uporabo do 24 ur hranite v hladilniku (2 °C–8 °C). Zaščititi jo morate pred svetlobo in je ne smete zamrzovati.

Tega zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal

- Učinkovina je irinotekan. Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 43 mg brezvodnega irinotekana (v obliki soli saharoznega oktasulfata v pegilirani liposomski formulaciji).
- Druge sestavine zdravila so: 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC); holesterol, N-(karbonil-metoksipolietilenglikol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin (MPEG-2000-DSPE); saharozni oktasulfat; 2- [4- (2-hidroksietil)piperazin-1-il]etansulfonska kislina (pufer HEPES); natrijev klorid in voda za injekcije. Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal vsebuje natrij. Če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija, glejte poglavje 2.

Izgled zdravila ONIVYDE pegylated liposomal in vsebina pakiranja

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal je na voljo kot bela do rumenkasta rahlo motna izotonična liposomska disperzija v stekleni viali.

Eno pakiranje vsebuje eno vialo z 10 ml koncentrata.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francija

Proizvajalec

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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.

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d. o. o.

Tel: + 353 (0)1 663 8110

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

Tel: + 386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava in dajanje zdravila ONIVYDE pegylated liposomal

- Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal je na voljo kot sterilna liposomska disperzija v koncentraciji 4,3 mg/ml, ki jo morate pred uporabo razredčiti z uporabo igle velikosti 21G ali tanjšo. Zdravilo razredčite s 5-odstotno raztopino glukoze za injiciranje ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje in pripravite disperzijo z ustreznim odmerkom zdravila ONIVYDE pegylated liposomal, razredčenega do končnega volumna 500 ml. Razredčeno disperzijo premešajte z nežnim obračanjem.
- Pri zdravljenju prve izbire metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke je treba zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal dajati pred oksaliplatinom, temu sledi levkovorin, ki mu sledi 5-fluorouracil.
- Pri zdravljenju metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke pri bolnikih, pri katerih je bolezen po zdravljenju na osnovi gemcitabina napredovala, je treba zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal dajati pred lekovorinom, temu pa sledi 5-fluorouracil.
- Zdravila ONIVYDE pegylated liposomal ne smete dajati v obliki bolusne injekcije ali nerazredčene disperzije.
- Med pripravo infuzije morate uporabljati aseptične tehnike. Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal je samo za enkratno uporabo.
- Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti čim prej po razredčitvi. Razredčeno disperzijo za infundiranje lahko hranite pri sobni temperaturi (15 °C–25 °C) do 6 ur ali v hladilniku (2 °C–8 °C) ne več kot 24 ur pred uporabo. Zaščititi jo morate pred svetlobo in je ne smete zamrzovati.
- Potrebna je previdnost, da ne pride do ekstravazacije, mesto infuzije pa je treba spremljati glede znakov vnetja. Če pride do ekstravazacije, se priporoča izpiranje mesta z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje in/ali sterilno vodo ter ledeni obkladki.

Ravnanje z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal in njegovo odstranjevanje

- Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal je citotoksično zdravilo, zato je pri ravnanju z njim potrebna previdnost. Med ravnanjem z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal in njegovo uporabo priporočamo uporabo rokavic, zaščitnih očal in zaščitnih oblačil. Če disperzija pride v stik s kožo, jo takoj in temeljito izperite z milom in vodo. Če disperzija pride v stik s sluznicami, jih temeljito izperite z vodo. Nosečnice z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal zaradi njegove citotoksičnosti ne smejo delati.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.