

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml infuusiokonsentraatti, dispersiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 10 ml:n konsentraatti-injektiopullo sisältää 43 mg vedetöntä irinotekaanin vapaata emästä (irinotekaanisukrosofaattisuolana pegyloidussa liposomaalisessa muodossa).

Yksi ml konsentraattia sisältää 4,3 mg vedetöntä irinotekaanin vapaata emästä (irinotekaanisukrosofaattisuolana pegyloidussa liposomaalisessa muodossa).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 0,144 mmol (3,31 mg) natriumia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, dispersiota varten.

Väriiltään valkoinen tai kellertävä, läpikuultamaton isotoninen liposomaalinen dispersio.

Konsentraatin pH on 7,2 ja osmolaliteetti 295 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Haiman metastaattisen adenokarsinooman hoitoon yhdessä 5-fluorourasiilin (5-FU) ja leukovoriinin (LV) kanssa aikuispotilaille, joiden adenokarsinooma on edennyt gemsitabiiniin perustuvan hoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta) saavat määrätä ja antaa potilaille vain terveydenhuollon ammattilaiset, joilla on kokemusta syövän hoidosta.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste ei vastaa ei-liposomaalisia irinotekaanisia valmisteita, eikä niitä tule vaihtaa keskenään.

Annostus

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta, leukovoriinia (LV) ja 5-fluorourasiilia (5-FU) tulee annostella peräkkäin. ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen suositeltu annos ja hoito-ohjelma on 70 mg/m² laskimoon 90 minuutin aikana, jonka jälkeen annetaan leukovoriinia 400 mg/m² laskimoon 30 minuutin aikana, jonka jälkeen annetaan 5-fluorourasiilia 2 400 mg/m² laskimoon 46 tunnin aikana, annostelu tapahtuu 2 viikon välein. ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa ainoana lääkeaineena.

Pienennettyä ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen aloitusannosta, 50 mg/m², tulee harkita potilaille, joiden tiedetään olevan homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). ONIVYDE pegylated liposomal -annoksen suurentamista tasolle 70 mg/m² tulee harkita, jos sitä siedetään seuraavissa sykleissä.

Esilääkitys

On suositeltavaa, että potilaat saavat esilääkityksenä tavanomaisen annoksen deksametasonia (tai vastaavaa kortikosteroidia) yhdessä 5-HT₃ :n salpaajan (tai muun antiemeetin) kanssa vähintään 30 minuuttia ennen ONIVYDE pegylated liposomal -infuusiota.

Annoksen säätö

Kaikkien annosmuutosten tulee perustua pahimpaan edeltävään toksisuuteen. LV-annos ei vaadi säätöä. Suositeltuja annosmuutoksia ei ole luokan 1 ja 2 toksisuuksille. Taulukon 1 ja taulukon 2 mukaisia annoksen säätöjä suositellaan ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteseen liittyvien luokan 3 ja luokan 4 toksisuuksien hallintaan.

Potilaille, joiden hoito alkaa annoksella 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta eikä nouse annokseen 70 mg/m², ensimmäisessä annospienennyksessä annosta suositellaan pienentämään tasolle 43 mg/m² ja toisessa tasolle 35 mg/m². Potilaiden hoito tulee keskeyttää, jos heidän annostaan tarvitsisi edelleen pienentää.

Potilaiden, joiden tiedetään olevan homotsygoottisia UGT1A1*28:lle ja joilla ei ole lääkkeeseen liittyviä toksisuuksia ensimmäisen hoitosyklin aikana (pienennetty 50 mg/m²:n annos), ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen annosta voidaan nostaa 70 mg/m²:n kokonaisannokseen seuraavissa sykleissä potilaan sietokyvyn mukaan.

Taulukko 1: ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:n suositellut annosmuutokset luokan 3-4 toksisuuksille, kun potilas ei ole homotsygoottinen UGT1A1*28-alleelille

Toksisuusluokka (arvo), NCI CTCAE v 4.0¹:n mukaan	ONIVYDE pegylated liposomal / 5-FU:n säätö (potilaille, jotka eivät ole homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille)	
Hematologiset toksisuudet		
<u>Neutropenia</u>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin absoluuttinen neutrofiilimäärä on $\geq 1\ 500$ solua/mm ³ .	
<u>Luokka 3 tai luokka 4 (< 1 000 solua/m³) tai neutropeeninen kuume</u>	<i>Ensimmäinen esiintymä</i>	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 50 mg/m ² :aan. Pienennä 5-FU-annosta 25 % (1 800 mg/m ²).
	<i>Toinen esiintymä</i>	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 43 mg/m ² :aan. Pienennä 5-FU-annosta vielä 25 % (1 350 mg/m ²).
	<i>Kolmas esiintymä</i>	Keskeytä hoito.
<u>Trombosytopenia</u> <u>Leukopenia</u>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin verihiutaleiden määrä on $\geq 100\ 000$ verihiutaletta/mm ³ . Leukopeniaan ja trombosytopeniaan liittyvät annosmuutokset perustuvat NCI CTCAE -toksisuusluokkiin, ja ne ovat samat kuin neutropeniaan edellä suositellut muutokset.	
Ei-hematologiset toksisuudet²		
<u>Ripuli</u>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin ripuli lieventyy \leq luokkaan 1 (2-3 ulostuskertaa/vrk enemmän kuin ennen hoitoa).	
<u>Luokka 2</u>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin ripuli lieventyy \leq luokkaan 1 (2-3 ulostuskertaa/vrk enemmän kuin ennen hoitoa).	

Toksisuusluokka (arvo), NCI CTCAE v 4.0¹:n mukaan	ONIVYDE pegylated liposomal / 5-FU:n säätö (potilaille, jotka eivät ole homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille)	
Luokka 3 tai 4	Ensimmäinen esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 50 mg/m ² :aan. Pienennä 5-FU-annosta 25 % (1 800 mg/m ²).
	Toinen esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 43 mg/m ² :aan. Pienennä 5-FU-annosta vielä 25 % (1 350 mg/m ²).
	Kolmas esiintymä	Keskeytä hoito.
<u>Pahoinvointi/oksentelu</u>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin pahoinvointi/oksentelu lieventyy ≤ luokkaan 1 tai lähtötasolle.	
Luokka 3 tai 4 (huolimatta antiemeettisestä hoidosta)	Ensimmäinen esiintymä	Optimoi antiemeettinen hoito. Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 50 mg/m ² :aan.
	Toinen esiintymä	Optimoi antiemeettinen hoito. Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 43 mg/m ² :aan.
	Kolmas esiintymä	Keskeytä hoito.
<u>Maksaan, munuaisiin, hengitysteihin liittyvät tai muut² toksisuudet</u> Luokka 3 tai 4	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin haittavaikutus lieventyy ≤ luokkaan 1.	
	Ensimmäinen esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 50 mg/m ² :aan. Pienennä 5-FU-annosta 25 % (1 800 mg/m ²).
	Toinen esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 43 mg/m ² :aan. Pienennä 5-FU-annosta vielä 25 % (1 350 mg/m ²).
	Kolmas esiintymä	Keskeytä hoito.
Anafylaktinen reaktio	Ensimmäinen esiintymä	Keskeytä hoito.

¹ NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (Kansallisen syöpäinstituutin yleiset terminologiakriteerit haittavaikutuksille, versio 4.0)

² Pois lukien voimattomuus ja anoreksia; voimattomuus ja luokan 3 anoreksia eivät vaadi annoksen säätöä.

Taulukko 2: ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:n suositellut annosmuutokset luokan 3–4 toksisuuksille, kun potilas on homotsygoottinen UGT1A1*28-alleelille

<i>Toksisuusluokka (arvo) NCI CTCAE v 4.0:n mukaan¹</i>	ONIVYDE pegylated liposomal / 5-FU:n säätö (potilaille, jotka ovat homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille ja joiden lääkitystä ei aiemmin ole nostettu³ annokseen 70 mg/m²)	
Haittavaikutukset² luokka 3 tai 4	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin haittavaikutus lieventyy ≤ luokkaan 1.	
	Ensimmäinen esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 43 mg/m ² :aan. 5-FU:n annoksen säätö taulukon 1 mukaisesti
	Toinen esiintymä	Pienennä ONIVYDE pegylated liposomal -annos 35 mg/m ² :aan. 5-FU:n annoksen säätö taulukon 1 mukaisesti
	Kolmas esiintymä	Keskeytä hoito.

¹ NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (Kansallisen syöpäinstituutin yleiset terminologiakriteerit haittavaikutuksille, versio 4.0)

² Pois lukien voimattomuus ja anoreksia; voimattomuus ja luokan 3 anoreksia eivät vaadi annoksen säätöä

³ Mikäli ONIVYDE pegylated liposomal -annos suurennetaan tasolle 70 mg/m², jos sitä siedetään seuraavissa sykleissä, annosta on muutettava Taulukossa 1 esitettyjen suositusten mukaisesti

Erityisryhmät

Maksan toimintahäiriö

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteella ei ole tehty erityisesti maksan toimintahäiriötä koskevaa tutkimusta. ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen käyttöä tulee välttää sellaisille potilaille, joiden bilirubiini on > 2,0 mg/dl tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasi (ALAT) > 2,5 x normaalin yläraja (ULN) tai > 5 x ULN, jos potilaalla on maksametastaasi (ks. kohta 4.4).

Munuaisten toimintahäiriö

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteella ei ole tehty erityisesti munuaisten toimintahäiriötä koskevaa tutkimusta. Annostuksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten toimintahäiriö (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (CLcr < 30 ml/min).

Iäkkäät potilaat

Neljäkymmentäyksi prosenttia (41 %) potilaista, joita hoidettiin ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteella kliinisessä ohjelmassa, oli ≥ 65 vuoden ikäisiä. Annostuksen muuttamista ei suositella.

Pediatriset potilaat

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen turvallisuutta ja tehoa ≤ 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste on tarkoitettu annettavaksi laskimoon. Konsentraatti on laimennettava ennen antoa, ja se annetaan yhtenä infuusiona laskimoon 90 minuutin kuluessa. Lisätietoja, ks. kohta 6.6.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

ONIVYDE pegylated liposomal on sytotoksinen lääkevalmiste. Käsineiden, suojalasien ja suojavaatteiden käyttöä suositellaan, kun ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käsitellään tai annetaan. Raskaana olevat hoitohenkilökunnan jäsenet eivät saa käsitellä ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta.

4.3 Vasta-aiheet

Aiemmin todettu vaikea yliherkkyys irinotekaanille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

ONIVYDE pegylated liposomal on liposomaalinen irinotekaanivalmiste, jolla on erilaiset farmakokineettiset ominaisuudet verrattuna ei-liposomaaliseen irinotekaaniin. Annospitoisuus ja -vahvuus ovat erilaiset verrattuna ei-liposomaalisiin irinotekaaneihin. ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste ei vastaa ei-liposomaalisia irinotekaanivalmisteita, eikä niitä tule vaihtaa keskenään.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen hyötyä ei ole osoitettu aiemmin ei-liposomaaliselle irinotekaanille altistuneille potilaille johtuen näiden potilaiden vähäisestä määrästä.

Myelosuppressio/neutropenia

Täydellisen veren kuvan seuraamista suositellaan ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aikana. Potilaiden tulee olla tietoisia neutropenian riskistä sekä kuumeen merkityksestä. Nadiirin saavuttamisen mediaaniaika \geq luokan 3 neutropenialle on 23 (vaihteluväli 8–104) päivää ensimmäisen ONIVYDE pegylated liposomal -hoitoannoksen jälkeen. Kuumeinen neutropenia (ruumiinlämpö >38 °C ja neutrofiilimäärä $\leq 1\ 000$ solua/mm³) täytyy hoitaa heti sairaalassa laajakirjoisilla laskimoon annettavilla antibiooteilla. ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen anto tulee keskeyttää, jos ilmenee neutropeenistä kuumetta tai jos absoluuttinen neutrofiilimäärä laskee alle tason 1 500 solua/mm³. Potilailla, joilla on metastaatinen haiman adenokarsinoma ja joita on hoidettu ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteella, on havaittu sepsistä, johon on liittynyt neutropeeninen kuume ja sitä seuraava kuolemaan johtanut septinen shokki. Annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä suositellaan potilaille, joilla on ollut vaikeita hematologisia vaikutuksia (ks. kohta 4.2). Vaikeaa luuytimen vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei saa hoitaa ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteella. Aiempi vatsan sädehoito lisää ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon jälkeistä vaikean neutropenian ja kuumeisen neutropenian riskiä. Verisolujen määrän huolellista tarkkailua suositellaan, ja myeloidikasvutekijöiden käyttöä tulee harkita potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet sädehoitoa vatsan seudulle. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas saa sädehoitoa samanaikaisesti ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon kanssa.

Potilailla, joilla on bilirubiinin glukoronidaation puutos, esimerkiksi Gilbertin oireyhtymä, saattaa olla suurempi myelosuppressioriski ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon yhteydessä.

Aasialaisilla potilailla on valkoihoisiin potilaisiin verrattuna lisääntynyt vaikean ja kuumeisen neutropenian riski ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-hoidon seurauksena (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Immunosuppressiiviset vaikutukset ja rokotteet

Seurauksena voi olla vakava tai kuolemaan johtava infektio, jos elävää tai elävää heikennettyä rokotetta annetaan potilaille, jotka ovat immuunipuutteisia kemoterapeuttisista lääkevalmisteista

(mukaan lukien ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteesta) johtuen. Siksi rokotusta elävällä rokotteella on vältettävä. Tapettuja mikrobeja sisältäviä tai inaktivoituja rokotteita voidaan antaa. Rokotuksen teho voi kuitenkin jäädä heikoksi.

Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP3A4:n indusorien kanssa

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-entsyymien indusorien, kuten antikonvulsanttien (fenytoiini, fenobarbitaali tai karbamatsipiini), rifampisiinin, rifabutiinin ja mäkikuisman kanssa, ellei muita hoitovaihtoehtoja ole. Sopivaa aloitusannosta ei ole määritelty potilaille, jotka ottavat näitä antikonvulsanteja tai muita voimakkaita indusoreja. Niiden korvaamista entsyymejä indusoimattomilla hoidoilla vähintään kaksi viikkoa ennen ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aloittamista on harkittava (ks. kohta 4.5).

Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP3A4:n estäjien tai voimakkaiden UGT1A1:n estäjien kanssa

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-entsyymien estäjien (esim. greippimehu, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, lopinaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, vorikonatsoli) kanssa. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käyttö täytyy lopettaa vähintään viikkoa ennen ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aloittamista.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti voimakkaiden UGT1A1:n estäjien (esim. atatsanaviiri, gemfibrotsiili, indinaviiri) kanssa, ellei muita hoitovaihtoehtoja ole.

Ripuli

Ripulia voi esiintyä varhain (alkaa \leq 24 tunnin kuluessa ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aloittamisesta) tai myöhään ($>$ 24 tuntia) (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla on varhainen ripuli, on harkittava ennaltaehkäisevää hoitoa tai hoitoa atropiinilla, ellei hoidolle ole vasta-aiheita. Potilaat täytyy saattaa tietoisiksi riskeistä, jotka liittyvät viivästyneeseen ripuliin, joka voi olla heikentävä tai harvoissa tapauksissa hengenvaarallinen, sillä jatkuvat löysät tai vetiset ulosteet voivat johtaa elimistön kuivumiseen, elektrolyyttipätasapainoon, koliittiin, gastrointestinaaliseen haavaan, infektiin tai sepsikseen.

Heti ensimmäisen nestemäisen ulosteen esiintyessä potilaan täytyy alkaa juoda suuria määriä elektrolyyttejä sisältävää juomaa. Potilailla tulee olla loperamidia (tai vastaavaa) valmiina saatavilla myöhäisen ripulin hoidon aloittamiseen. Loperamidin käyttö on aloitettava ensimmäisten huonosti muodostuneiden tai löysien ulosteiden esiintyessä tai heti, kun suoli toimii useammin kuin tavallisesti. Loperamidia tulee antaa, kunnes potilaalla ei ole ripulia vähintään 12 tuntiin.

Jos ripuli jatkuu, vaikka potilas saa loperamidia pidempään kuin 24 tuntia, on harkittava suun kautta otettavan antibiootin (esim. fluorokinoloni 7 päivän ajan) lisäämistä hoitoon. Loperamidia ei saa käyttää 48 tuntia pidempään yhtäjaksoisesti suolilaman riskin vuoksi. Jos ripuli kestää pidempään kuin 48 tuntia, lopeta loperamidihoito, seuraa ja korvaa nestemäisiä elektrolyyttejä ja jatka antibioottihoitoa, kunnes ripuliin liittyvät oireet häviävät.

ONIVYDE pegylated liposomal -hoitoa tulee siirtää, kunnes ripuli lieventyy \leq luokkaan 1 (2–3 ulostuskertaa/vrk enemmän kuin ennen hoitoa). ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on suolitukos ja krooninen tulehduksellinen suolistosairaus, ennen kuin se on parantunut.

Luokan 3 tai 4 ripulin jälkeen seuraavaa ONIVYDE pegylated liposomal -annosta tulee pienentää (ks. kohta 4.2).

Kolinergiset reaktiot

Varhain alkaneeseen ripuliin saattaa liittyä kolinergisiä oireita, kuten nuhaa, lisääntynyttä syljeneritystä, punastelua, runsasta hikoilua, brakykardiaa, mioosia ja hyperperistaltiikkaa. Jos potilaalla ilmenee kolinergisiä oireita, hänelle on annettava atropiinia.

Akuutti infuusio ja siihen liittyvät reaktiot

ONIVYDE pegylated liposomal -hoitoa saaneilla potilaille raportoitiin esiintyneen infuusioreaktioita, joita olivat pääasiassa ihottuma, nokkosihottuma, periorbitaalinen ödeema ja kutina. Uusia haittatapahtumia (kaikki luokan 1 tai 2 oireita) ilmaantui yleensä varhain ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aikana, ja vain kahdella potilaalla kymmenestä ilmeni haittatapahtumia viidennen annoksen jälkeen. Yliherkkyysoireita, mukaan lukien akuutteja infuusioreaktioita, anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita ja angioedeemaa, voi ilmetä. ONIVYDE pegylated liposomal -hoito on keskeytettävä, jos vaikeita yliherkkyysoireita ilmenee.

Aiempi Whiplen leikkaus

Whiplen leikkauksen läpikäyneillä potilailla on tavallista suurempi riski saada vakavia infektiota, kun ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta on annettu yhdessä 5-FU:n ja leukovoriinin kanssa (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava infektioiden oireiden varalta.

Verisuonistosairaudet

ONIVYDE pegylated liposomal -hoitoon on liittynyt tromboembolisia tapahtumia, kuten keuhkoemboliaa, laskimotrombooseja ja valtimotromboembolioita. Potilaan anamneesi on selvitettävä tarkoin, jotta voidaan tunnistaa potilaat, joilla on kasvaimen lisäksi useita riskitekijöitä. Potilaille pitää kertoa tromboemolian oireista ja löydöksistä, ja heitä pitää kehottaa ottamaan heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos heille ilmaantuu tällaisia oireita tai löydöksiä.

Keuhkotoksisuus

Interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia, kuolemaan johtaneita tapahtumia on ilmennyt potilailla, jotka ovat saaneet ei-liposomaalista irinotekaania. Interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia tapahtumia ei ole raportoitu ilmenneen ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa. Riskitekijöitä ovat muun muassa olemassa oleva keuhkosairaus, keuhkoille toksisten lääkevalmisteiden käyttö, kantasoluryhmiä stimuloivat kasvutekijät tai aiempi sädehoito. Potilaita, joilla on riskitekijöitä, on tarkkailtava huolellisesti hengitystieoireiden varalta ennen ONIVYDE pegylated liposomal -hoitoa sekä sen aikana. Pienellä osalla potilaista, jotka osallistuivat irinotekaaniin kliiniseen tutkimukseen, havaittiin retikulonodulaarinen kuvio keuhkoröntgenkuvassa. ONIVYDE pegylated liposomal -hoito tulee keskeyttää välittömästi, jos ilmaantuu uutta tai etenevää hengenahdistusta, yskää tai kuumetta, kunnes diagnostinen arviointi on tehty. ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen anto on lopetettava, jos potilas saa varmistetun interstitiaalisen keuhkosairausdiagnoosin.

Maksan toimintahäiriö

Potilailla, joilla oli hyperbilirubinemia, oli korkeampi SN-38-kokonaispitoisuus (ks. kohta 5.2), minkä vuoksi neutropeniariski oli suurempi. Jos potilaan kokonaisbilirubiini on 1,0-2,0 mg/dl, hänen täydellistä verenkuvansa on seurattava säännöllisesti. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on maksan toimintahäiriö (bilirubiini > 2 kertaa normaalin yläraja [ULN], transaminaasit > 5 kertaa ULN). Varovaisuutta on noudatettava, kun ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta annetaan yhdessä muiden hepatotoksisten aineiden kanssa, erityisesti, jos potilaalla on maksan toimintahäiriö.

Munuaisten toimintahäiriö

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen käyttöä potilaille, joilla on merkittävä munuaisten toimintahäiriö, ei ole varmistettu (ks. kohta 5.2).

Alipainoiset potilaat (painoindeksi < 18,5 kg/m²)

Kliinisessä tutkimuksessa, joka arvioi ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:tä, 5 alipainoisella potilaalla 8:sta esiintyi luokan 3 tai 4 haittavaikutus, useimmiten myelosuppressio,

ja 7 potilasta 8:sta tarvitsi annoksen säätöä, kuten annoksen viivästämistä, annoksen pienentämistä tai annoksen annon lopettamista. Varovaisuutta on noudatettava, jos ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käytetään potilaille, joiden painoindeksi on < 18,5 kg/m².

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 33,1 mg natriumia per injektiopullo, mikä vastaa 1,65 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiedot muiden lääkkeiden yhteisvaikutuksista ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen kanssa on otettu tieteellisestä kirjallisuudesta ei-liposomaalista irinotekaania koskevista julkaisuista.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen käyttöön vaikuttavat yhteisvaikutukset

Voimakkaat CYP3A4:n indusorit

Jos potilas saa samanaikaisesti ei-liposomaalista irinotekaania ja CYP3A4-entsyymiä indusoivia antikonvulsanteja fenytoiinia, fenobarbitaalia tai karbamatsepiinia, hänen altistumisensa irinotekaanille (AUC-arvo pienenee 12 % mäkikuisman ja 57–79 % fenytoiinin, fenobarbitaalin tai karbamatsepiinin kanssa) ja SN-38:lle (AUC-arvo pienenee 42 % mäkikuisman ja 36–92 % fenytoiinin, fenobarbitaalin tai karbamatsepiinin kanssa) heikentyy merkittävästi. Sen vuoksi ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen samanaikainen anto CYP3A4:n indusorien kanssa saattaa heikentää systeemistä altistumista ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteelle.

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät ja UGT1A1:n estäjät

Potilaiden altistuminen SN-38:lle on kasvanut 109 % silloin, kun potilaat ovat saaneet samanaikaisesti ei-liposomaalista irinotekaania ja ketokonatsolia, joka on CYP3A4:n ja UGT1A1:n estäjä. Sen vuoksi ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen samanaikainen anto muiden CYP3A4:n estäjien (esim. greippimehu, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, lopinaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, vorikonatsoli) kanssa saattaa lisätä systeemistä altistumista ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteelle. Ei-liposomaalisen irinotekaanin ja ketokonatsolin lääkeyhteisvaikutukseen perustuen ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen samanaikainen anto muiden UGT1A1:n estäjien (esim. atatsanaviiri, gemfibrotsiili, indinaviiri, regorafenibi) kanssa saattaa myös lisätä systeemistä altistumista ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteelle.

Samanaikainen ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-annostelu ei muuta ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen farmakokinetiikkaa populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Antineoplastiset lääkeaineet (mukaan lukien flusytosiini, joka on 5-fluorourasiilin aihiolääke)

Muut antineoplastiset lääkeaineet, joiden haittavaikutusprofiili on samankaltainen, voivat pahentaa irinotekaanin haittavaikutuksia, kuten myelosuppressiota.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aikana ja 7 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä kondomia ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aikana ja 4 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole riittävästi tietoja ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste voi raskaana oleville naisille annettuna vahingoittaa sikiötä, sillä pääainesosa irinotekaani on todettu sikiötoksiseksi ja teratogeeniseksi eläimillä (ks. kohta 5.3). Sen vuoksi eläinkokeiden tulosten ja irinotekaanin vaikutusmekanismin perusteella ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista. Jos ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi hoitoa saadessaan, hänelle tulee kertoa mahdollisesta vaarasta sikiölle.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Koska ONIVYDE pegylated liposomal saattaa aiheuttaa imeväisille vakavia haittavaikutuksia rintaruokinnan aikana, ONIVYDE pegylated liposomal on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Potilaat eivät saa imettää kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Ei-liposomaalisen irinotekaanin todettiin aiheuttavan eläimille urosten ja naaraiden sukuelinten surkastumista useiden päivittäisten irinotekaaniannosten jälkeen (ks. kohta 5.3). Harkitse ennen ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aloittamista neuvonnan antamista potilaalle sukusolujen ottamisesta säilöön.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteealla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Hoidon aikana potilaiden tulee olla varovaisia ajaessaan tai koneita käyttäessään.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Turvallisuusprofiili perustuu kliiniseen NAPOLI-1-tutkimukseen. Seuraavia haittavaikutuksia, joiden arvioitiin mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen antoon, raportoitiin 264 potilaalla, joilla oli haiman metastaattinen adenokarsinooma. Potilaista 147 sai ONIVYDE pegylated liposomal -monoterapiaa (100 mg/m²) ja 117 sai ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta (70 mg/m²) yhdessä 5-FU/LV:n kanssa.

Yleisimmät ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:n haittavaikutukset (yleisyys $\geq 20\%$) olivat: ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vähentynyt ruokahalu, neutropenia, väsymys, voimattomuus, anemia, stomatiitti ja kuume. Yleisimmät ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon vakavat haittavaikutukset ($\geq 2\%$) olivat ripuli, oksentelu, kuumeinen neutropenia, pahoinvointi, kuume, sepsis, elimistön kuivuminen, septinen shokki, keuhkokuume, akuutti munuaisten vajaatoiminta ja trombosytopenia. Pysyvään hoidon lopettamiseen johtaneiden haittavaikutusten prosenttiluku oli 11 % ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-ryhmässä ja 12 % monoterapiaryhmässä.

Yleisimmin raportoidut hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat infektio ja ripuli ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-ryhmässä ja oksentelu ja ripuli monoterapiaryhmässä.

Haittavaikutustaulukko

Tässä kohdassa kuvatut haittavaikutukset perustuvat tutkimustietoihin ja kokemukseen ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen markkinoille tulon jälkeisestä käytöstä. ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aikana mahdollisesti esiintyvät haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan (taulukko 3).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmä- ja yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyysluokat ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)* ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3: ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon yhteydessä raportoidut haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutusten esiintymistiheys*
Infektiot	<u>Yleiset:</u> septinen sokki, sepsis, keuhkokuume, kuumeinen neutropenia, gastroenteriitti, suun kandidiaasi <u>Melko harvinaiset:</u> biliaarinen sepsis
Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleiset:</u> neutropenia, leukopenia, anemia, trombositopenia <u>Yleiset:</u> lymfopenia
Immuunijärjestelmä	<u>Melko harvinaiset:</u> yliherkkyys <u>Tuntematon:</u> anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio, angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Hyvin yleiset:</u> hypokalemia, hypomagnesemia, elimistön kuivuminen, vähentynyt ruokahalu <u>Yleiset:</u> hypoglykemia, hyponatremia, hypofosfatemia
Psyykkiset häiriöt	<u>Yleiset:</u> unettomuus
Hermosto	<u>Hyvin yleiset:</u> huimaus <u>Yleiset:</u> kolinerginen syndrooma, makuhäiriö
Sydän	<u>Yleiset:</u> matala verenpaine
Verisuonisto	<u>Yleiset:</u> keuhkoembolia, embolia, syvä laskimotromboosi <u>Melko harvinaiset:</u> tromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Yleiset:</u> hengenahdistus, dysfonia <u>Melko harvinaiset:</u> hypoksia
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleiset:</u> ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, stomatiitti <u>Yleiset:</u> koliitti, peräpukamat <u>Melko harvinaiset:</u> esofagiitti, proktiitti
Maksa ja sappi	<u>Yleiset:</u> hypoalbuminoosi
Iho ja ihonalainen kudos	<u>Hyvin yleiset:</u> alopesia <u>Yleiset:</u> kutina <u>Melko harvinaiset:</u> nokkosihottuma, ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kynsien värjäytyminen <u>Tuntematon:</u> punoitus
Munuaiset ja virtsatiet	<u>Yleiset:</u> akuutti munuaisten vajaatoiminta

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutusten esiintymistiheys*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleiset:</i> kuume, perifeerinen ödeema, limakalvotulehdus, väsymys, voimattomuus <i>Yleiset:</i> infuusion liittyvä reaktio, ödeema
Tutkimukset	<i>Hyvin yleiset:</i> painon lasku <i>Yleiset:</i> bilirubiinipitoisuuden suureneminen, alaniiniaminotransferaasiarvon nousu, aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu, INR-arvon nousu

* Harvinaisia tapauksia ei voida arvioida NAPOLI-1-tutkimuksesta pienen otoskoon vuoksi.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset havaittiin kliinisessä NAPOLI-1-tutkimuksessa.

Myelosuppressio

Myelosuppressio (neutropenia/leukopenia, trombosytopenia ja anemia) oli yleisempi ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-ryhmässä verrattuna 5-FU/LV-kontrolliryhmään.

Neutropenia/leukopenia

Neutropenia/leukopenia oli merkittävin tärkeä hematologinen toksisuus. Vähintään luokan 3 neutropeniaa esiintyi yleisemmin potilailla, joita hoidettiin ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:llä (27,4 %) verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin 5-FU/LV:llä (1,5 %). Neutropeenistä kuumetta/sepsistä ilmeni yleisemmin ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-yhdistelmäryhmässä [neljällä potilaalla (3,4 %)] verrattuna 5-FU/LV-kontrolliryhmään [yhdeällä potilaalla (0,7 %)].

Trombosytopenia

Vähintään luokan 3 trombosytopeniaa esiintyi 2,6 %:lla potilaista, joita hoidettiin ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:llä ja 0 %:lla potilaista, joita hoidettiin 5-FU/LV:llä.

Anemia

Vähintään luokan 3 anemiaa esiintyi 10,3 %:lla potilaista, joita hoidettiin ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:llä ja 6,7 %:lla potilaista, joita hoidettiin 5-FU/LV:llä.

Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten toimintahäiriötä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu yleensä potilailla, joilla on vähentynyt nestetilavuus pahoinvoinnin/oksentelelun ja/tai ripulin vuoksi. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa raportoitiin 6 potilaalla 117:stä (5,1 %) ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-ryhmässä, 10:llä 147:stä (6,8 %) ONIVYDE pegylated liposomal -monoterapiaryhmässä ja 6 potilaalla 134:stä (4,5 %) 5-FU/LV-ryhmässä.

Ripuli ja siihen liittyvät haittavaikutukset

Ripuli on hyvin yleinen haittavaikutus, joka johtaa koliittiin, suolilamaan, gastroenteriittiin, väsymykseen, elimistön kuivumiseen, painonlaskuun, renaalisiin toksisuuksiin, hyponatremiaan ja hypokalemiaan. Munuaisten toimintahäiriötä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu yleensä potilailla, joilla on ollut vähentynyt nestetilavuus vaikean oksentelelun ja/tai ripulin vuoksi. Kliinisessä tutkimuksessa luokan 3 tai 4 ripulia esiintyi 15 potilaalla 117:stä (12,8 %), jotka saivat ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:tä. Potilailla, joilla oli viivästynyttä ripulia, mediaani aika viivästyneen ripulin alkamiselle oli 8 päivää edellisestä ONIVYDE pegylated liposomal -annoksesta. Varhaista ripulia, joka ilmaantuu tyypillisesti ≤ 24 tuntia annoksen annon jälkeen, voi esiintyä, ja se on yleensä ohimenevää. Varhain alkaneeseen ripuliin saattaa myös liittyä kolinergisiä oireita, muun muassa nuhaa, lisääntynyttä syljeneritystä, punastelua, runsasta hikoilua, brakykardiaa, mioosia ja hyperperistaltiikkaa, joka voi aiheuttaa vatsan kouristelua. Kliinisessä tutkimuksessa ripulin varhaista

alkamista esiintyi 35 potilaalla (29,9 %) ja kolinergisiä tapahtumia 4 potilaalla (3,4 %), jotka saivat Onivyde+5-FU/LV:tä.

Lopeta ONIVYDE pegylated liposomal -hoito luokan 2–4 ripulin ilmetessä ja aloita ripulin hoito. Ripulin parannuttua luokkaan 1 aloita ONIVYDE pegylated liposomal -hoito uudestaan pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.2).

Infuusioreaktio

Akutteja infuusioreaktioita raportoitiin 8 potilaalla 117:stä (6,8 %) ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-ryhmässä, 3 potilaalla 147:stä (2,0 %) ONIVYDE pegylated liposomal -monoterapiaryhmässä ja 8 potilaalla 134:stä (6,0 %) 5-FU/LV-ryhmässä.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Kaiken kaikkiaan suuria kliinisiä eroja turvallisuudessa tai tehossa ei raportoitu ≥ 65 -vuotiaiden ja < 65 -vuotiaiden potilaiden välillä. Ensin mainitussa ryhmässä, jota hoidettiin ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:llä NAPOLI-1-tutkimuksessa, havaittiin kuitenkin olevan korkeampi keskeyttämisprosentti (14,8 % vs 7,9 %), ja joissain tapauksissa haittavaikutukset eivät hävinneet. Luokan 3 tai sitä korkeammat ja vakavat hoidon aikana ilmenevät haittavaikutukset olivat yleisempiä < 65 -vuotiailla potilailla (84,1 % ja 50,8 %) verrattuna ≥ 65 -vuotiaisiin potilaisiin (68,5 % ja 44,4 %). Sitä vastoin > 75 -vuotiailla potilailla (n = 12) esiintyi useammin vakavia haittavaikutuksia, annoksen viivettä, annoksen pienentämistä ja keskeyttämistä verrattuna ≤ 75 -vuotiaisiin potilaisiin (n = 105), kun heitä hoidettiin ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:llä haiman adenokarsinoomatutkimuksessa.

Aasialaiset potilaat

Aasialaisilla potilailla havaittiin valkoihoisia vähemmän ripulia [14 (19,2 %) valkoihoisella 73:sta oli \geq luokan 3 ripuli, ja yhdellä aasialaisella 33:sta (3,3 %) oli \geq luokan 3 ripuli], mutta heillä esiintyi enemmän ja vaikeampaa neutropeniaa. Potilailla, jotka saivat ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:tä, \geq luokan 3 neutropeniaa esiintyi enemmän aasialaisilla potilailla [18 potilaalla 33:sta (55 %)] kuin valkoihoisilla potilailla [13 potilaalla 73:sta (18 %)]. Neutropeenistä kuumetta / neutropeenistä sepsistä raportoitiin esiintyneen 6 %:lla aasialaisista potilaista mutta vain 1 %:lla valkoihoisista potilaista. Tämä tulos on yhdenmukainen populaatiofarmakokineettisen analyysin kanssa, joka osoitti, että aasialaisten altistuminen irinotekaanille on alhaisempi ja altistuminen irinotekaanin aktiiviselle metaboliitille SN-38:lle on korkeampi kuin valkoihoisilla.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa ei-liposomaalista irinotekaania annettiin viikoittaisina annoksina, potilailla, joiden seerumin kokonaisbilirubiinipitoisuudet (1,0–2,0 mg/dl) olivat lähtötasolla kohtalaisen koholla, oli merkittävästi suurempi todennäköisyys saada ensimmäisen syklin luokan 3 tai 4 neutropenia kuin niillä, joiden bilirubiinipitoisuudet olivat alle 1,0 mg/dl.

Potilaat, joille on aiemmin tehty Whiplen leikkaus

Kliinisessä tutkimuksessa, joka arvioi ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:tä, aiemmin Whiplen leikkauksen läpikäyneillä potilailla oli suurempi riski saada vakavia infektoita ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-hoidon seurauksena [9 potilasta 29:stä (30 %)] verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet aiemmin läpikäyneet Whiplen leikkausta [11 potilasta 88:sta (12,5 %)].

Potilaat, joilla on UGT1A1-alleeli

Yksilöillä, jotka ovat 7/7 homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille, on suurempi ei-liposomaalisesta irinotekaanista johtuva neutropenian riski. Kliinisessä tutkimuksessa, joka arvioi ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:tä, \geq luokan 3 neutropenian esiintyvyys näillä potilailla [2 potilaalla 7:stä (28,6 %)] oli samanlaista kuin potilailla, jotka eivät olleet homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille ja jotka saivat ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta aloitusannoksena 70 mg/m² [30 potilasta 110:stä (27,3 %)] (ks. kohta 5.1).

Alipainoiset potilaat (painoindeksi < 18,5 kg/m²)

Kliinisessä tutkimuksessa, joka arvioi ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:tä, 5 alipainoisella potilaalla 8:sta esiintyi luokan 3 tai 4 haittavaikutus, useimmiten myelosuppressio, ja 7 potilasta 8:sta tarvitsi annoksen säätöä, kuten annoksen viivästämistä, annoksen pienentämistä tai annoksen annon lopettamista (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta annettiin enintään 210 mg/m² :n annoksina potilaille, joilla oli eri syöpiä. Näiden potilaiden saamat haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin ne, joita raportoitiin suositellulla annoksella ja hoito-ohjelmalla.

Ei-liposomaalisen irinotekaaniin yliannostuksista on raportoitu, kun annokset ovat olleet noin kaksinkertaisia verrattuna irinotekaaniin terapeuttiseen annokseen. Yliannostus saattaa johtaa kuolemaan. Merkittävimmät raportoidut haittavaikutukset olivat vaikea neutropenia ja vaikea ripuli.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen yliannostukseen ei ole tunnettua vastalääkettä. Maksimaaliseen tukihoidon on ryhdyttävä, jotta voidaan estää ripulista aiheutuva elimistön kuivuminen ja hoitaa mahdolliset infektiokomplikaatiot.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Topoisomeraasi I:n estäjät. ATC-koodi: L01CE02

Vaikutusmekanismi

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen vaikuttava aine on irinotekaani (topoisomeraasi I:n estäjä), joka on kapseloituneena lipidikaksoiskerrokseen vesikkeliin tai liposomiin.

Irinotekaani on kamptotekiinin johdos. Kamptotekiinit estävät spesifisesti entsyymi DNA-topoisomeraasi I:tä. Irinotekaani ja sen aktiivinen metaboliitti SN-38 sitoutuvat reversiibelisti topoisomeraasi I-DNA -kompleksiin ja aiheuttavat yksiketjuiseen DNA:han vaurioita, jotka salpaavat DNA:n replikaatiohaarukan ja aiheuttavat sytotoksisuuden. Irinotekaani metaboloituu karboksyyliesteraasin vaikutuksesta SN-38:ksi. SN-38 on arviolta 1 000 kertaa voimakkaampi ihmisen ja jyrsijöiden kasvainsolulinjoista puhdistetun topoisomeraasi I:n estäjä kuin irinotekaani.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eläinmalleissa ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen on osoitettu laajentavan irinotekaaniin plasmatasoja ja pidentävän altistusta aktiiviselle metaboliitille SN-38:lle kasvaimen sijaintikohdassa.

Kliininen teho ja turvallisuus

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen teho ja turvallisuus tutkittiin monikansallisessa, satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (NAPOLI-1), jossa testattiin kahta hoito-ohjelmaa potilaille, joilla oli metastaatinen haiman adenokarsinooma ja joilla sairauden eteneminen oli vahvistettu gemsitabiinihoidon tai gemsitabiinia sisältävän hoidon jälkeen. Tutkimus

suunniteltiin arvioimaan ONIVYDE pegylated liposomal -monoterapiahoidon tai ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV:n kliinistä tehoa ja turvallisuutta verrattuna aktiiviseen 5-FU/LV:hen.

Potilaat, jotka oli satunnaistettu ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-ryhmään, saivat ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta 70 mg/m² infuusiona laskimoon 90 minuutin aikana, jonka jälkeen he saivat LV:tä 400 mg/m² laskimoon 30 minuutin aikana ja sen jälkeen 5-FU:ta 2 400 mg/m² laskimoon 46 tunnin aikana. Annostelu tapahtui 2 viikon välein. UGT1A1*28-alleelille homotsygoottiset potilaat saivat pienemmän alkuannoksen ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta (ks. kohta 4.2). Potilaat, jotka oli satunnaistettu 5-FU/LV-ryhmään, saivat 200 mg/m² leukovoriinia laskimoon 30 minuutin aikana, jonka jälkeen he saivat 2 000 mg/m² 5-FU:ta laskimoon 24 tunnin aikana. Annostelu tapahtui päivinä 1, 8, 15 ja 22 kuuden viikon syklissä. Potilaat, jotka oli satunnaistettu ONIVYDE pegylated liposomal -monoterapiaryhmään, saivat 100 mg/m² infuusiona laskimoon 90 minuutin aikana joka kolmas viikko.

Kliinisen NAPOLI-1-tutkimuksen tärkeimmät kelpoisuuskriteerit haiman metastaattista adenokarsinoomaa sairastaville potilaille olivat Karnofskyn suorituskykyasteikon (KPS) pistemäärä ≥ 70 , normaali bilirubiinitaso, transaminaasitasot $\leq 2,5$ kertaa ULN tai ≤ 5 kertaa ULN potilailla, joilla oli maksan metastaaseja ja albumiini $\geq 3,0$ g/dl.

Yhteensä 417 potilasta satunnaistettiin ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-ryhmään (N = 117), ONIVYDE pegylated liposomal -monoterapiaryhmään (N = 151) ja 5-FU/LV-ryhmään (N = 149). Potilaiden demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet tutkimukseen osallistumisen alussa oli hyvin tasapainotettu tutkimusryhmien välillä.

ITT- eli hoitoaiepopulaatiossa (kaikki satunnaistetut tutkittavat) mediaani-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli 31–87 vuotta), 57 % oli miehiä, 61 % oli valkoihoisia ja 33 % aasialaisia. Keskimääräinen lähtötason albumiinitaso oli 3,6 g/dl, ja perustason KPS oli 90–100 55 %:lla potilaista. Sairauden ominaisuudet sisälsivät seuraavat: 68 %:lla potilaista oli maksan metastaaseja ja 31 %:lla potilaista oli keuhkojen metastaaseja. 12 % potilaista ei ollut saanut metastaattisen vaiheen hoitoa aiemmin, 56 % potilaista oli saanut aiemmin yhden linjan metastaattisen vaiheen hoitoa ja 32 % potilaista oli saanut aiemmin kahden tai useamman linjan metastaattisen vaiheen hoitoa.

Potilaat saivat hoitoa, kunnes sairaus eteni tai kunnes toksisuutta ei voinut hyväksyä. Ensijainen tulostittari oli kokonaiselossaolo (overall survival, OS). Lisäksi tuloksia mitattiin etenemättömyysajalla (progression free survival, PFS) ja objektiivisella vasteella (objective response rate, ORR). Tulokset esitetään taulukossa 4. Kokonaiselossaolo esitetään kuvassa 1.

Taulukko 4: Kliinisen NAPOLI-1-tutkimuksen tehotulokset

	ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Kokonaiselossaolo (OS)¹		
Kuolemien lukumäärä, n (%)	75 (64)	80 (67)
Mediaani OS (kuukausia)	6,1	4,2
(95 % CI)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Riskisuhde (95 % CI) ³	0,67 (0,49-0,92)	
p--arvo ⁴	0,0122	

	ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Etenemättömyysaika (PFS)^{1,2}		
Kuolema tai taudin eteneminen, n (%)	83 (71)	92 (77)
Mediaani PFS (kuukausia)	3,1	1,5
(95 % CI)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Riskisuhde (95 % CI) ³	0,56 (0,41-0,75)	
p--arvo ⁴	0,0001	
Objektiivinen vaste (ORR)²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95 % CI vasteen asteesta ⁵	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Aste-ero (95 % CI) ⁵	15,4 (8,5, 22,3)	
p--arvo ⁶	<0,0001	

¹ Mediaani on Kaplan-Meierin estimaatti mediaanieloönjäämisajasta.

² RECIST-ohjeiden mukaan, versio 1.1.

³ Coxin mallin analyysi

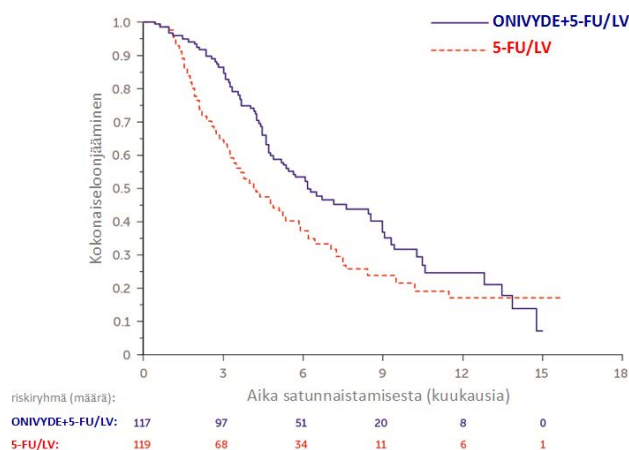
⁴ Osittamaton log-rank-testi

⁵ Perustuu normaaliin approksimointiin

⁶ Fisherin eksakti testi

Lyhenteet: 5-FU/LV = 5-fluorourasiili/leukovoriini, CI = luottamusväli.

Kuva 1 Kokonaiselossaolo



ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen hyötyä ei ole osoitettu aiemmin ei-liposomaaliselle irinotekaanille altistuneille potilaille johtuen näiden potilaiden vähäisestä määrästä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen käytöstä haiman adenokarsinooman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Irinotekaanin liposomikapseloituminen pidentää verenkiertoa ja rajoittaa jakautumista verrattuna ei-liposomaaliseen irinotekaaniin.

Kokonaisirinotekaanin ja kokonais-SN-38:n plasmafarmakokinetiikat arvioitiin syöpäpotilailla, jotka saivat ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ainoana lääkeaineena tai osana yhdistelmäkemoterapiaa 50-155 mg/m²:n annoksina. Kokonaisirinotekaanin ja SN-38-analyyttien farmakokineettiset parametrit, jotka seurasivat ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen antoa annoksella 70 mg/m²:n, on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: Yhteenveto keskimääräisestä (\pm keskihajonta, SD) kokonaisirinotekaanista ja kokonais-SN-38:sta

Analyytti	FK-parametrit	Yksikkö	ONIVYDE pegylated liposomal geometrinen keskiarvo (95 %:n CI) ^a 70 mg/m ² (n=353) ^b	Ei-liposomaalisen irinotekaanin keskiarvo (SD) 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Kokonaisirinotekaani	AUC	h ng/ml	919 228 (845 653-999 204)	10 529 (3 786)
	C _{max}	ng/ml	28 353 (27 761-28 958)	1 492 (452)
	Puhdistuma (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080–0,094)	13,0 (5,6)
	Tilavuus (V)	l/m ²	2,6 (2,6–2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} efektiivinen	h	20,8 (19,4–22,3)	6,07 (1,19)
Kokonais-SN-38	AUC	h ng/ml	341 (326–358)	267 (115)
	C _{max}	ng/ml	3,0 (2,9–3,1)	27,8 (11,6)
	t _{1/2} efektiivinen	h	40,9 (39,8–42,0)	11,7 (4,29)

SD = keskihajonta

AUC= plasmapitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (äärettömyyteen ekstrapoloituna ONIVYDE pegylated liposomal -valmistelle ja AUC24h ei-liposomaaliselle irinotekaanille)

C_{max} = enimmäispitoisuus plasmassa

t_{1/2} efektiivinen = efektiiviset puoliintumisajat

^aArvot on arvioitu populaatiofarmakokineettisistä analyysistä.

^bN=353 tarkoittaa kaikkia tutkittavia, jotka on sisällytetty populaatiofarmakokineettiseen analyysiin

^cArvot on saatu julkaistuista tiedoista [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 15.6.2006;12:3782-91]

Jakautuminen

Liposomaalisen irinotekaanin suora mittaus osoittaa, että 95 % irinotekaanista säilyy liposomiin kapseloituneena verenkierrossa. Ei-liposomaalinen irinotekaani osoittaa suurta jakautumistilavuutta

(1 38 l/m²). ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteanoksen 70 mg/m² jakautumistilavuus oli 2,6 l/m², mikä viittaa siihen, että ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste rajoittuu suurelta osin vaskulaariseen nesteeseen.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen sitoutuminen plasman proteiineihin on erittäin vähäistä (< 0,44 % ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen kokonaisirinotekaanista). Ei-liposomaalisen irinotekaanin sitoutuminen plasman proteiineihin on kohtalaista (30-68 %), ja SN-38 sitoutuu voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin (arviolta 95 %).

Biotransformaatio

Irinotekaani, joka vapautuu liposomikapseloitumisesta, seuraa samanlaista metabolista reittiä kuin ei-liposomaalisen irinotekaanin raportoitu reitti.

Karboksyylisteraasientsyymit toimivat välittäjänä, kun irinotekaani muuttuu metabolisesti aktiiviseksi SN-38-metaboliitiksi. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että irinotekaani, SN-38 ja toinen metaboliittinen aminopentaanikarboksylihappo (APC) eivät estä sytokromi P-450 -isoentsyymejä. SN-38 konjugoituu jälkepäin ensisijaisesti UDP-glukuronyylitransferaasientsyymillä UGT1A1 (UGT1A1) toimesta ja muodostaa glukuronidimetaboliitin. UGT1A1-aktiivisuus on vähentynyt yksilöillä, joilla on geneettisiä polymorfismeja (kuten UGT1A1*28-polymorfismia), jotka johtavat vähentyneeseen entsyymiaktiivisuuteen. ONIVYDE pegylated liposomal -potilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissä suoritettiin UGT1A1*28:n genotyyppinen testaus osajoukolle, ja testissä analyysia säädettiin UGT1A1*28-alleelille homotsygoottisille potilaille annetun pienemmän annoksen mukaan. Testituloksia käyttäen analyysin mukaan homotsygoottisten potilaiden (N = 14) kokonais-SN-38:n keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus oli 1,06 ng/ml ja tälle alleelille ei-homotsygoottisten potilaiden (N = 244) kokonais-SN-38:n keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus oli 0,95 ng/ml.

Eliminaatio

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen ja ei-liposomaalisen irinotekaanin jakautumisominaisuuksia ihmisissä ei ole selvitetty täysin.

Ei-liposomaalista irinotekaania erittyy virtsaan 11-20 %, SN-38:aa < 1 % ja SN-38 glukuronidia 3 %. Irinotekaanin ja sen metaboliittien (SN-38 ja SN-38 glukuronidi) kumulatiivinen erittyminen sappeen ja virtsaan 48 tunnin aikana ei-liposomaalisen irinotekaanin annon jälkeen kahdella potilaalla vaihteli noin 25 %:sta (100 mg/m²) 50 %:iin (300 mg/m²).

Munuaisten toimintahäiriö

Farmakokineettistä tutkimusta potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö, ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä lievällä tai kohtalaisella munuaisten toimintahäiriöllä ei ollut vaikutusta kokonais-SN-38-aktistumiselle kehon pinta-alaan perustuvan säädön jälkeen. Analyysissä oli mukana 68 potilasta, joilla oli kohtalainen munuaisten toimintahäiriö (CLcr 30-59 ml/min), 147 potilasta, joilla oli lievä munuaisten toimintahäiriö (CLcr 60-89 ml/min), ja 135 potilasta, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CLcr > 90 ml/min). Vaikeaa munuaisten toimintahäiriötä (CLcr < 30 ml/min) sairastavien potilaiden tiedot olivat riittämättömiä, jotta toimintahäiriön vaikutusta farmakokinetiikkaan olisi voitu arvioida (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan toimintahäiriö

Farmakokineettistä tutkimusta potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö, ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä potilailla, joiden lähtötason kokonaisbilirubiinipitoisuus oli 1–2 mg/dl (n = 19), kokonais-SN-38:n keskimääräiset vakaan tilan pitoisuudet nousivat 37 % (vastaavasti 0,98 [95 % CI: 0,94–1,02] ja 1,29 [95 % CI: 1,11–1,5] ng/ml) verrattuna potilaisiin, joiden lähtötason bilirubiinipitoisuudet olivat < 1 mg/dl (n = 329). Kohonneilla ALAT/ASAT-pitoisuuksilla ei kuitenkaan ollut vaikutusta SN-38:n kokonaispitoisuuksiin. Potilaista, joiden kokonaisbilirubiini on enemmän kuin 2 kertaa ULN, ei ole saatavilla tietoja.

Muut erityisryhmät

Ikä ja sukupuoli

Populaatiofarmakokineettinen analyysi potilaista, jotka olivat 28–87-vuotiaita ja joista 11 % oli ≥ 75 -vuotiaita, viittaa siihen, että iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta irinotekaanille ja SN-38:lle altistumiseen.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi 196 miespotilaasta ja 157 naispotilaasta viittaa siihen, että sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta irinotekaanille ja SN-38:lle altistumiseen kehon pinta-alan mukaan säätämisen jälkeen.

Etnisyys

Populaatiofarmakokineettinen analyysi viittaa siihen, että aasialaisilla on 56 % alhaisempi kokonaisirinotekaanin keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus (3,93 [95 % CI: 3,68-4,2] ja vastaavasti 1,74 [95 % CI: 1,58-1,93] mg/l) ja 8 % korkeampi kokonais-SN-38:n keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus (0,97 [95 % CI: 0,92-1,03] ja vastaavasti 1,05 [95 % CI: 0,98-1,11] ng/ml) kuin valkoihoisilla.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

353 potilaan yhdistetyssä analyysissä korkeampaan plasman SN-38 C_{max} -pitoisuuteen liittyi suurempi neutropenian todennäköisyys ja korkeampaan plasman kokonaisirinotekaanin C_{max} -pitoisuuteen liittyi suurempi ripulin todennäköisyys.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen tehokkuutta osoittavassa kliinisessä tutkimuksessa plasman korkeammat altistumiset kokonaisirinotekaanille ja SN-38:lle ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-hoitoryhmän potilailla liittyivät pidempään kokonaisedelossaoloon ja etenemättömyysaikaan sekä korkeampaan objektiiviseen vasteeseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksen ja toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa hiirillä, rotilla ja koirilla toksisuuden kohde-elimä olivat maha-suolikanava ja hematologinen järjestelmä. Vaikutusten vaikeusaste riippui annoksesta ja oli reversiibeli. NOAEL-taso (suurin merkittävää vastetta tuottamaton annos) rotilla ja koirilla, jotka saivat ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta 90 minuutin laskimoinfuusiona kerran kolmen viikon välein 18 viikon ajan, oli 155 mg/m².

Koirilla tehdyissä farmakologisissa turvallisuustutkimuksissa ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste ei vaikuttanut kardiovaskulaarisiiin, hemodynaamisiin, elektrokardiografisiin tai hengitysteihin liittyviin parametreihin annoksilla, jotka olivat korkeintaan 18 mg/kg tai 360 mg/m². Rotilla tehdyissä toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa ei havaittu keskushermostoon liittyvään toksisuuteen viittaavia löydöksiä.

Genotoksisuus ja mahdolliset karsinogeenisuutta aiheuttavat ominaisuudet

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei ole tutkittu genotoksisissa tutkimuksissa. Ei-liposomaalinen irinotekaanin ja SN-38 olivat genotoksisia *in vitro* kromosomipoikkeavuustestissä CHO-soluilla ja *in vivo* -mikrotumatestissä hiirillä. Toiset tutkimukset irinotekaanista ovat kuitenkin osoittaneet, että niillä ei ole mutageenistä potentiaalia Amesin testissä.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei ole tutkittu karsinogeenisuustutkimuksissa. Kun rottia hoidettiin ei-liposomaalisella irinotekaanilla kerran viikossa 13 viikon ajan 150 mg/m²:n enimmäisannoksella, hoitoon liittyviä kasvaimia ei ollut raportoitu 91 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Näissä olosuhteissa annoksen ja yhdistettyjen kohdunsarven endometriaalisten stroomapolyyppeiden ja endometriaalisten stroomasarkoomien välillä oli merkittävä lineaarinen taipumus. Vaikutusmekanisminsa vuoksi irinotekaanin on mahdollinen karsinogeeni.

Lisääntymistoksisuus

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei ole tutkittu lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksissa.

Ei-liposomaalinen irinotekaani oli teratogeenista rotissa ja kaneissa annoksilla, jotka olivat ihmisen hoitoannosta pienempiä. Kun valmisteella hoidettiin rottia, näiden rottien ulkoisia epämuodostumia omaavilla poikasilla havaittiin hedelmällisyyden laskua. Tätä ei havaittu morfologisesti normaaleissa poikasissa. Raskaana olevien rottien istukan paino laski, jälkeläisten sikiöelinkelpoisuus heikkeni ja käytöspoikkeavuudet lisääntyivät.

Ei-liposomaalinen irinotekaani aiheutti urosten sukuelinten surkastumista sekä rotilla että koirilla useiden päivittäisten 20 mg/kg:n ja 0,4 mg/kg:n annosten jälkeen. Nämä vaikutukset hävisivät, kun hoito lopetettiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liposomeja muodostavat lipidit

1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)

kolesteroli

N-(karbonyyli-metoksipolyetyleeniglykooli-2000)-1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfoetanoliamiini (MPEG-2000-DSPE)

Muut apuaineet

sakkaroosioktasulfaatti

2- [4- (2-hydroksietyyli)piperatsiini-1-yl] etaanisulfonihappo (HEPES-puskuri)

natriumkloridi

injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullon

3 vuotta.

Laimennuksen jälkeen

Laimennetun infuusionesteen, dispersion, on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 15-25 °C:ssa enintään kuuden tunnin ajan ja jääkaapissa (2–8 °C) korkeintaan 24 tunnin ajan.

Mikrobiologisista syistä valmiste olisi käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektio pullon ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa on harmaa klorobutyylitulppa ja alumiininen sinetti sekä irti napsautettava -korkki. Injektiopullo sisältää 10 ml konsentraattia.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

ONIVYDE pegylated liposomal on sytotoksinen lääkevalmiste, ja sitä on käsiteltävä varoen. Käsieneiden, suojalasien ja suojavaatteiden käyttöä suositellaan, kun ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käsitellään tai annetaan. Jos dispersiota joutuu iholle, iho on pestävä välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos dispersiota joutuu limakalvoille, ne on huuhdeltava huolellisesti vedellä. Raskaana olevat hoitohenkilökunnan jäsenet eivät saa käsitellä ONIVYDE pegylated liposomal -lääkevalmistetta ottaen huomioon sen sytotoksisen luonteen.

Dispersion käyttövalmiiksi saattaminen ja anto

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste toimitetaan steriilinä liposomaalisena dispersiona, jonka pitoisuus on 4,3 mg/ml, ja se täytyy laimentaa ennen antoa käyttämällä neulaa, jonka koko on enintään 21 G. Valmista dispersio, jossa on oikea annos ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta laimennettuna lopulliseen 500 ml:n tilavuuteen: laimenna injektioon tarkoitettulla 5 %:n glukoosiliuoksella tai injektioon tarkoitettulla 9 mg/ml:n (0,9 %:n) natriumkloridiliuoksella. Sekoita laimennettu dispersio varovasti kääntelemällä. Laimennettu dispersio on väriltään kirkasta, hieman valkoista tai hieman opalisoivaa, eikä siinä näy hiukkasia.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste on annettava ennen LV:tä, jonka jälkeen annetaan 5-FU:ta. ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa bolusinjektiona tai laimentamattomana dispersiona.

Aseptisia menetelmiä on noudatettava, kun infuusiota valmistellaan. ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Varovaisuutta on noudatettava, jotta vältetään ekstravasaatio, ja infuusiokohtaa on seurattava tulehduksen merkkien varalta. Jos ekstravasaatiota ilmenee, suositellaan kohdan huuhtelua steriilillä vedellä ja/tai injektioon tarkoitettulla 9 mg/ml:n (0,9 %:n) natriumkloridiliuoksella, minkä lisäksi suositellaan jään käyttöä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1130/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. lokakuu 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. heinäkuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite (osoitteet)

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml infuusiokonsentraatti, dispersiota varten
irinotekaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 10 ml:n konsentraatti-injektiopullo sisältää 43 mg vedetöntä irinotekaanin vapaata emästä
(irinotekaanisukrosofaattisuolana pegyloidussa liposomaalisessa muodossa)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
DSPC
kolesteroli
MPEG-2000-DSPE
sakkarosioktasulfaatti
HEPES-puskuri
natriumkloridi
injektionesteisiin käytettävä vesi
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, dispersiota varten.
43 mg/10 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimennuksen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste (irinotekaani) ei vastaa ei-liposomaalisia valmisteita. Älä
vaihda niitä keskenään.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Sytotoksinen: käsiteltävä varoen, vaatii erityisen hävityksen.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1130/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml infuusiokonsentraatti, dispersiota varten
irinotekaani
Laskimoon laimennuksen jälkeen.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

43 mg/10 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml infuusiokonsentraatti, dispersiota varten irinotekaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ONIVYDE pegylated liposomal on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta
3. Miten ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ONIVYDE pegylated liposomal on ja mihin sitä käytetään

Mitä ONIVYDE pegylated liposomal on ja miten se toimii

ONIVYDE pegylated liposomal on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on irinotekaani. Tämä vaikuttava aine on pienissä lipidi- eli rasvapartikkeleissa, joita kutsutaan liposomeiksi.

Irinotekaani kuuluu syöpälääkkeiden ryhmään, jonka nimi on 'topoisomeraasin estäjät'. Se salpaa entsyymin nimeltä topoisomeraasi I, joka on osallisena solun DNA:n jakautumisessa. Tämä estää syöpäsoluja lisääntymästä ja kasvamasta, ja lopulta ne kuolevat.

Liposomien odotetaan kertyvän kasvaimen ja vapauttavan lääkettä hitaasti ajan kuluessa, mikä mahdollistaa sen pidemmän vaikutusajan.

Mihin ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käytetään

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käytetään sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on metastoittainen haimasyöpä (haimasyöpä, joka on jo levinnyt muualle kehoon) ja joiden edellinen syöpähoito sisälsi gemsitabiini-nimistä lääkettä. ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käytetään yhdessä muiden syöpälääkkeiden, 5-fluorourasiilin ja leukovoriinin, kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä siitä, miten ONIVYDE pegylated liposomal toimii tai miksi tätä lääkettä on määrätty sinulle, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta

Noudata kaikkia lääkärisi antamia ohjeita tarkasti. Ohjeet saattavat poiketa tässä pakkausselosteessa olevista yleisistä tiedoista.

Älä käytä ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta

- jos olet ollut vaikeasti allerginen irinotekaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta

- jos sinulla on koskaan ollut maksaongelmia tai keltatauti
- jos sinulla on koskaan ollut keuhkosairaus tai olet aikaisemmin saanut lääkkeitä (kantasoluja stimuloivia kasvutekijöitä) verisolujen määrän lisäämiseksi tai olet aikaisemmin saanut sädehoitoa
- jos otat muita lääkkeitä (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja ONIVYDE pegylated liposomal")
- jos suunnittelet rokotteen ottamista, sillä kemoterapian aikana ei saa antaa monia rokotteita
- jos noudatat vähänatriumista ruokavaliota, sillä tämä lääke sisältää natriumia.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa välittömästi ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aikana

- jos sinulle tulee äkillistä hengenahdistusta, punastelua, pääkipua, ihottumaa tai nokkosihottumaa (kutiava ihottuma, jossa iholle kohoavat äkillisesti punaiset paukammat), kutinaa, turvotusta silmien ympärillä, puristava tunne rintaan tai kurkkuun infuusion aikana tai pian sen jälkeen
- jos sinulle nousee kuume, saat vilunväristyksiä tai muita infektion oireita
- jos saat ripulin, johon liittyy toistuvia nestemäisiä ulosteita etkä saa ripulia hallintaan 12-24 tunnin hoidon jälkeen (ks. alla)
- jos sinulle tulee hengenahdistusta tai yskä
- jos sinulla on veritulpan oireita tai löydöksiä, kuten äkillistä kipua ja turvotusta sääressä tai käsivarressa, äkillisesti alkavaa yskää, rintakipua tai hengitysvaikeuksia.

Mitä tehdä, jos saat ripulin

Heti kun ensimmäiset nestemäiset ulosteet esiintyvät, ala juoda suuria määriä nesteitä (esim. vettä, soodavettä, poreilevia juomia, keittoa), jotta et menetä liikaa nesteitä ja suoloja elimistöstäsi. Ilmoita heti lääkärille, jotta hän voi antaa sinulle sopivaa hoitoa. Lääkäri saattaa antaa sinulle loperamidia sisältävää lääkettä, jotta voit aloittaa hoidon kotona, mutta sitä ei saa käyttää pidempään kuin 48 tuntia. Jos löysät ulosteet jatkuvat, ota yhteys lääkäriin.

Verikokeet ja lääketieteelliset tutkimukset

Ennen ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aloittamista lääkärin määräämien verikokeiden (tai muiden lääketieteellisten tutkimusten) avulla määritetään sinulle sopiva aloitusannos. Sinulle määrätään lisää (veri- tai muita) kokeita hoidon aikana, jotta lääkäri voi tarkkailla verisolujasi ja arvioida, miten reagoit hoitoon. Lääkärisi täytyy ehkä säätää annosta tai hoitoa.

Lapset ja nuoret

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja ONIVYDE pegylated liposomal

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos sinulle on annettu irinotekaa jossain muodossa aiemmin. ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa käyttää toisten irinotekaa sisältävien lääkkeiden sijaan, koska se käyttäytyy eri tavalla liposomu muodossa kuin silloin, kun sitä annetaan vapaassa muodossa.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos saat jo ennestään tai olet äskettäin saanut solunsalpaajahoitoa ja/tai sädehoitoa tai hoitoa sienilääkkeellä, jonka nimi on flusytosiini.

Lisäksi on erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät myös seuraavia lääkkeitä, sillä ne vähentävät irinotekaanipitoisuutta elimistössä:

- fenytoiini, fenobarbitaali tai karbamatsepiini (lääkkeet, joilla hoidetaan kouristuksia ja kaatumisia)
- rifampisiini ja rifabutiini (lääkkeet, joilla hoidetaan tuberkuloosia)
- mäkikuisma (kasvipohjainen lääke, jolla hoidetaan masennusta ja matalaa mielialaa).

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät lisäksi seuraavia lääkkeitä, sillä ne lisäävät irinotekaanipitoisuutta elimistössä:

- ketokonatsoli, itrakonatsoli tai vorikonatsoli (lääkkeet, joilla hoidetaan sieni-infektioita)
- klaritromysiini (antibioottinen lääke, jolla hoidetaan bakteeritulehduksia)
- indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, atatsanaviiri (lääkkeitä HIV-infektiota vastaan)
- regorafeniibi (lääke, jolla hoidetaan tiettyjä syöpätyyppejä)
- telapreviiri (lääke, jolla hoidetaan hepatiitti C -nimistä maksasairautta)
- nefatsodoni (lääke, jolla hoidetaan masennusta ja matalaa mielialaa)
- gemfibrotsiili (lääke, jolla hoidetaan veren korkeita rasvapitoisuuksia).

ONIVYDE pegylated liposomal ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippien syöntiä ja greippimehun juontia, kun saat ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta, sillä ne saattavat suurentaa irinotekaanipitoisuutta elimistössä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, sinulle ei saa antaa ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta, sillä se saattaa vahingoittaa lasta. Kerro lääkärillesi, jos olet tai epäilet olevasi raskaana. Kysy lääkäriltäsi neuvoa, jos suunnittelet lapsen hankkimista. Jos sinulle annetaan ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta, et saa imettää kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen.

Ennen kuin otat tätä lääkettä, keskustele lääkärin kanssa lääkkeeseen liittyvistä mahdollisista riskeistä sekä vaihtoehdoista, joiden avulla lastensaantikyky voidaan säilyttää.

ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aikana ja seitsemän kuukautta sen jälkeen sinun tulee valita tehokas ehkäisykeino, joka sopii sinulle ja estää raskauden tänä aikana. Miesten on käytettävä kondomia ONIVYDE pegylated liposomal -hoidon aikana ja 4 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Kerro lääkärillesi, jos imetät. Sinulle ei saa antaa ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta, jos imetät, sillä se saattaa vahingoittaa lasta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ONIVYDE pegylated liposomal saattaa vaikuttaa kykyysi ajaa ja käyttää koneita (sillä saatat olla uninen, sinua saattaa pyörryttää tai saatat olla uupunut ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käyttäessäsi). Vältä ajamista, koneiden käyttöä tai muita tarkkaa keskittymistä vaativia tehtäviä, jos tunnet olosi uniseksi, uupuneeksi ja sinua pyörryttää.

ONIVYDE pegylated liposomal sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 33,1 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 1,65 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta käytetään

ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta saavat antaa vain terveydenhuollon ammattilaiset, jotka on koulutettu syöpälääkkeiden antoon.

Noudata kaikkia lääkärin tai sairaanhoitajan antamia ohjeita tarkasti.

Lääkäri päättää, millaisia annoksia saat.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste annetaan vähintään 90 minuuttia kestäväenä tippana (infuusiona) suoneen. Lääkevalmiste annetaan kerta-annoksena.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen annon jälkeen saat kahta muuta lääkettä, leukovoriinia ja 5-fluorourasiilia.

Hoito toistetaan kahden viikon välein.

Tietyissä tapauksissa saatetaan tarvita pienempiä annoksia tai pidempiä annosvälejä.

Saatat saada esilääkitystä pahoinvointia ja oksentelua vastaan. Jos sinulla on ollut aiempien ONIVYDE pegylated liposomal -hoitojen yhteydessä hikoilua, vatsakouristuksia ja syljeneritystä yhdessä varhain alkavien, toistuvien, nestemäisten ulosteiden kanssa, saatat saada lisälääkitystä ennen ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta. Lääkitys estää tai vähentää näitä oireita seuraavissa hoitosykkeissä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. On tärkeää, että olet tietoinen näistä haittavaikutuksista.

Lääkärisi saattaa myös määrätä muita lääkkeitä, joilla haittavaikutuksia voidaan hallita.

Kerro lääkärillesi tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- sinulla on turvotusta ihon alla (angioedeema) ja/tai mahdollisen anafylaktisen/anafylaktoidisen reaktion oireita, kuten äkillistä hengenahdistusta, punastumista, pahoinvointia, pääkipua, ihottumaa tai nokkosihottumaa (kutiava ihottuma, jossa iholle kohoavat äkillisesti punaiset paukammat), kutinaa, turvotusta silmien ympärillä, puristavaa tunnetta rinnassa tai kurkussa infuusion aikana tai pian sen jälkeen. Vaikea-asteiset allergiset reaktiot voivat olla hengenvaarallisia. Infuusio voidaan joutua lopettamaan ja sinua voidaan joutua hoitamaan tai tarkkailemaan haittavaikutusten varalta.
- sinulle nousee kuume, saat vilunväristyksiä ja merkkejä infektiosta (sillä tämä saattaa vaatia välitöntä hoitoa)
- sinulla on vaikea sitkeästi jatkuva ripuli (nestemäiset ja runsaslukuiset ulosteet) – ks. kohta 2.

Seuraavia muita haittavaikutuksia voi ilmetä:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- valkosolujen alhainen määrä (neutropenia ja leukopenia), punasolujen alhainen määrä (anemia)
- verihiutaleiden alhainen määrä (trombosytopenia)
- ripuli (löysät tai vetiset ja runsaslukuiset ulosteet)
- pahoinvointi ja oksentelu
- vatsakipu tai kipu suoliston alueella
- kipeä suu
- painonlasku
- ruokahaluttomuus
- elimistön kuivuminen (dehydraatio)
- suolojen (elektrolyyttien) alhainen määrä elimistössä (esim. kalium, magnesium)

- epätavallinen hiustenlähtö
- väsymys
- huimaus
- pehmytkudosten turpoaminen ja nesteen kertyminen (perifeerinen turvotus)
- ruuansulatuskanavan sisäkalvon kipeytyminen ja turvotus (limakalvotulehdus)
- kuume
- yleistynyt heikkous.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- vilunväristykset
- infektiot, esimerkiksi sieni-infektiot suussa (suun kandidaasi), kuume, johon liittyy valkosolujen alhainen määrä (kuumeinen neutropenia), infektiot, jotka liittyvät valmisteeseen laskimoon
- vatsan ja suoliston tulehdus (gastroenteriitti)
- systeeminen elimistön tulehdus, jonka aiheuttaa infektio (sepsis)
- mahdollisesti hengenvaarallinen koko elimistön tulehduskomplikaatio (septinen shokki)
- keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- immuunijärjestelmän kannalta tärkeiden lymfosyyttien (valkosolujen alatyypin) alhainen määrä (lymfopenia)
- joidenkin suolojen (elektrolyyttien) väheneminen elimistössä (esim. fosfaatti, natrium)
- matala verensokeri (hypoglykemia)
- unettomuus
- paha maku suussa
- kolinergiseksi oireyhtymäksi kutsuttu oireyhtymä, johon liittyy hikoilua, syljeneritystä ja vatsan kouristelua
- matala verenpaine (hypotensio)
- verihyytymän muodostuminen syvään laskimoon (syvä laskimotromboosi) tai keuhkon päävaltimon tai sen haaran tukkeutuminen (keuhkoembolia) tai muualla verenkierrossa olevasta verihyytymästä johtuva verisuonen tukkeutuminen (embolia)
- äänen toimintahäiriö, käheä tai erittäin hengästynyt ääni
- hengenahdistus
- suolistotulehdus
- peräpukamat
- maksaentsyymien pitoisuuksien suureneminen (alaniiniaminotransferaasi tai aspartaattiaminotransferaasi) laboratorioverikokeissa
- bilirubiinipitoisuuksien nousu (oranssinkeltainen pigmentti, punasolujen normaalin hajoamisen kuona-aine) muissa laboratoriokekeissa, jotka liittyvät maksan toimintaan
- muiden laboratoriokekeiden arvojen nousu (suurentunut INR-arvo) verenhiyytymisjärjestelmän toimintaan liittyvissä kekeissa
- epänormaalin alhaiset albumiinitasot veressä (elimistön pääproteiini)
- kutina
- äkilliset ongelmat munuaisten toiminnassa, mikä saattaa johtaa munuaisten toiminnan nopeaan heikkenemiseen tai menetykseen
- epänormaali infuusion aiheuttama reaktio, joka aiheuttaa oireita kuten hengenahdistusta, punastumista, pääkipua, puristavaa tunnetta rinnassa tai kurkussa
- epänormaali nesteen kertyminen elimistöön, mikä aiheuttaa turvotusta kyseisissä kudoksissa (ödeema).

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)

- systeeminen elimistön tulehdus, jonka aiheuttaa sappirakon ja sappiteiden tulehdus (biliaarinen sepsis)
- allerginen reaktio ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteelle (vaikuttavalle aineelle tai apuaineille)
- heikentynyt hapen saanti elimistön kudoksiin
- ruokatorven tulehdus (esofagiitti)
- verihyytymän muodostuminen verisuoneen – laskimoon tai valtimeen (tromboosi)
- peräsuolen sisäkalvon tulehdus (paksusuolen päässä)

- nokkosihottuma (turvonneita punaisia paukamia)
- ihottuma
- ihottuma, joka ilmenee iholla olevana litteänä, punaisena alueena, joka on paukamien peitossa (makulopapulaarinen ihottuma)
- kynsilevyjen värinmuutokset

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- ihon punoitus

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun konsentraatti on laimennettu infuusiota varten injektioon tarkoitettulla 5 %:n glukoosiliuoksella tai injektioon tarkoitettulla 9 mg/ml:n (0,9 %:n) natriumkloridiliuoksella, dispersio tulee käyttää mahdollisimman pian, mutta sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (15–25 °C) enintään kuusi tuntia. Laimennettua infuusiota, dispersiota, voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) korkeintaan 24 tuntia ennen käyttöä. Se täytyy suojata valolta, eikä se saa jäätyä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ONIVYDE pegylated liposomal sisältää

- Vaikuttava aine on irinotekaani. Yksi 10 ml:n konsentraatti-injektiopullo sisältää 43 mg vedetöntä irinotekaenin vapaata emästä (sukrosofaattisuolana pegyloidussa liposomaalisessa muodossa).
- Muut aineet ovat: 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC), kolesteroli, N-(karbonyyli-metoksipolyetyleeniglykoli-2000)-1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfoetanolamiini (MPEG-2000-DSPE), sakkaroosioktasulfaatti, 2- [4- (2-hydroksietyyli)piperatsiini-1-yl] etaanisulfonihappo (HEPES-puskuri), natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. ONIVYDE pegylated liposomal sisältää natriumia, joten jos noudatat vähänatriumista ruokavaliota, ks. kohta 2.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

ONIVYDE pegylated liposomal toimitetaan valkoisena tai kellertävänä läpikuultamattomana isotonisena liposomaalisena dispersiona lasisessa injektiopullossa.

Jokainen pakkaus sisältää yhden injektiopullon, jossa on 10 ml konsentraattia.

Myyntiluvan haltija

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex - Ranska

Valmistaja

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy - Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.
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: + 4 021 528 52 80

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Servier Laboratories (Ireland) Ltd
Tel: +44 (0)1753 666409

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen valmistelu ja anto**

- ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste toimitetaan steriilinä liposomaalisena dispersiona, jonka pitoisuus on 4,3 mg/ml, ja se täytyy laimentaa ennen antoa käyttämällä neulaa, jonka koko on enintään 21 G. Valmista liuos, jossa on oikea annos ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta laimennettuna lopulliseen 500 ml:n tilavuuteen: laimenna injektioon tarkoitettulla 5 %:n glukosiliuoksella tai injektioon tarkoitettulla 9 mg/ml:n (0,9 %:n) natriumkloridiliuoksella. Sekoita laimennettu dispersio varovasti kääntelemällä.
- ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste on annettava ennen leukovoriinia, jonka jälkeen annetaan 5-fluorourasiilia. ONIVYDE pegylated liposomal -valmistetta ei saa antaa bolusinjektiona tai laimentamattomana dispersiona.
- Aseptisia menetelmiä on noudatettava, kun infuusiota valmistellaan. ONIVYDE pegylated liposomal -valmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.
- Mikrobiologisista syistä valmiste olisi käytettävä niin pian kuin mahdollista laimentamisen jälkeen. Laimennettua infuusio, dispersiota, voidaan säilyttää huoneenlämmössä (15–25 °C) enintään kuuden tunnin ajan tai jääkaapissa (2–8 °C) korkeintaan 24 tuntia ennen käyttöä. Se täytyy suojata valolta, eikä se saa jäätyä.
- Varovaisuutta on noudatettava, jotta vältetään ekstravasaatio, ja infuusiokohtaa on seurattava tulehduksen merkkien varalta. Jos ekstravasaatiota ilmenee, suositellaan kohdan huuhtelua steriilillä vedellä ja/tai injektioon tarkoitettulla 9 mg/ml:n (0,9 %:n) natriumkloridiliuoksella, minkä lisäksi suositellaan jään käyttöä.

ONIVYDE pegylated liposomal -valmisteen käsittely ja hävittäminen

- ONIVYDE pegylated liposomal on sytotoksinen lääke, ja sitä on käsiteltävä varoen. Käsineiden, suojalasien ja suojavaatteiden käyttöä suositellaan, kun ONIVYDE pegylated

liposomal -valmistetta käsitellään tai annetaan. Jos dispersiota joutuu iholle, iho on pestävä välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos dispersiota joutuu limakalvoille, ne on huuhdeltava huolellisesti vedellä. Raskaana olevat hoitohenkilökunnan jäsenet eivät saa käsitellä ONIVYDE pegylated liposomal -lääkevalmistetta ottaen huomioon sen sytotoksisen luonteen.

- Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt irinotekaa (liposomaalisissa muodoissa) koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Lääkevalmistekomitea katsoo yliherkkyysoireista (angioedeema ja anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot sekä ihoreaktiot [ihottuma, nokkosihottuma, punoitus ja kutina]) kliinisistä tutkimuksista, kirjallisuudesta ja spontaaniraporteista saatavissa olevien tietojen sekä todennäköisen vaikutusmekanismin perusteella, että syy-yhteys irinotekaanin (liposomaalisten muotojen) ja tällaisten reaktioiden välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen. Lääkevalmistekomitea päätteli, että irinotekaa (liposomaalisissa muodoissa) sisältävien valmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea katsoo flusytosiinin (5-fluorourasiilin aihiolääke) yhteisvaikutuksista muiden lääkkeiden kanssa kirjallisuudesta saatavissa olevien tietojen sekä todennäköisen vaikutusmekanismin perusteella, että yhteisvaikutus irinotekaanin (liposomaalisten muotojen) ja flusytosiinin välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen. Lääkevalmistekomitea päätteli, että irinotekaa (liposomaalisissa muodoissa) sisältävien valmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Irinotekaa (liposomaalisissa muodoissa) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että irinotekaa (liposomaalisissa muodoissa) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.