

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

43 mg irinotekán vízmentes szabad bázist tartalmaz (irinotekán-szukroszofátsóként, pegilált liposzómás formában) minden 10 ml-es injekciós üvegben lévő koncentrátum.

4,3 mg irinotekán vízmentes szabad bázist tartalmaz (irinotekán-szukroszofátsóként, pegilált liposzómás formában) 1 ml koncentrátum.

Ismert hatású segédanyag

0,144 mmol (3,31 mg) nátriumot tartalmaz 1 ml koncentrátum.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum diszperziós infúzióhoz.

Fehér vagy enyhén sárgás, átlátszatlan, izotóniás liposzómás diszperzió.

A koncentráció pH-ja 7,2, ozmolaritása 295 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A pancreas metasztatikus adenocarcinomájának kezelése, 5-fluorouracillal (5-FU) és leukovorinnal (LV) kombinálva, olyan felnőtt betegeknél, akiknél a gemcitabin-alapú kezelés után a betegség progrediált.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót kizárólag a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvos írhatja fel, és ilyen készítmények beadásában jártas szakszemélyzet adhatja be.

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió nem ekvivalens a nem liposzómás irinotekán készítményekkel, ezért azokkal nem cserélhető fel.

Adagolás

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót, a leukovorint és az 5-fluorouracilt egymás után kell beadni. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió ajánlott adagja és sémája: 70 mg/m² intravénásan 90 perc alatt, utána LV 400 mg/m² intravénásan 30 perc alatt, majd pedig 5-FU 2400 mg/m² intravénásan 46 óra alatt, 2 hetente adagolva. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót nem szabad monoterápiában alkalmazni.

Azoknál a betegeknél, akiről ismert, hogy az UGT1A1*28 allélre homozigóták (lásd 4.8 és 5.1 pont), megfontolandó az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió csökkentett indulóadagja: 50 mg/m². Ha a beteg jól tolerálja, megfontolandó az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió adagjának 70 mg/m²-re történő növelése.

Premedikáció

Javasolt, hogy a betegek standard adag dexametazonnal (vagy ezzel egyenértékű kortikoszteroiddal) és 5-HT₃ antagonistával (vagy más antiemetikummal) végzett premedikációt kapjanak, legalább 30 perccel az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió előtt.

Dózismódosítás

Minden dózismódosítást a korábbi legrosszabb toxicitás alapján kell végezni. Az LV dózist nem szükséges módosítani. 1. és 2. fokú toxicitás esetén az ajánlás szerint nem kell módosítani a dózist. Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzióhoz társuló 3. vagy 4. fokú toxicitásokra javasolt dózismódosításokat az 1. és 2. táblázat foglalja össze.

Azoknál a betegeknél, akik 50 mg/m² ONIVYDE pegyated liposomal infúziós dózissal kezdenek, és nem növelik az adagot 70 mg/m²-re, először 43 mg/m²-re javasolt csökkenteni a dózist, második lépésként pedig 35 mg/m²-re. Azoknál a betegeknél, akiknél további dóziscsökkentés lenne szükséges, le kell állítani a kezelést.

Azoknál a betegeknél, akikről ismert, hogy az UGT1A1*28 allélre homozigóták, és nem lép fel gyógyszerotoxicitás az első kezelési ciklusban (50 mg/m²-es kezdő dózis mellett), az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisa a későbbi ciklusokban 70 mg/m²-re növelhető, a beteg egyéni toleranciája alapján.

1. táblázat: Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió +5-FU/LV ajánlott dózismódosítása 3-4. fokú toxicitás esetén, az UGT1A1*28 allélre nem homozigóta betegeknél

<i>Toxicitás foka az NCI CTCAE v 4.0¹ szerint</i>	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió /5-FU módosítása (az UGT1A1*28 allélre nem homozigóta betegeknél)	
Hematológiai toxicitás		
<u>Neutropenia</u>	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg az abszolút neutrofilszám el nem éri az 1500 /mm ³ értéket.	
3. vagy 4. fok (< 1000/mm³) vagy neutropeniás láz	<i>Első előfordulás</i>	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózis csökkentése 50 mg/m ² re. Az 5-FU dózis csökkentése 25%-kal (1800 mg/m ²).
	<i>Második előfordulás</i>	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózis csökkentése 43 mg/m ² -re. Az 5-FU dózis csökkentése további 25%-kal (1350 mg/m ²).
	<i>Harmadik előfordulás</i>	A kezelést le kell állítani.
<u>Thrombocytopenia</u> <u>Leukopenia</u>	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg a thrombocytaszám el nem éri a 100 000/mm ³ értéket. A leukopenia és a thrombocytopenia esetén javasolt dózismódosítás az NCI CTCAE toxicitási osztályozáson alapul, és a fent ismertetett neutropenia esetén alkalmazottal azonos.	
Nem hematológiai toxicitások²		
<u>Hasmenés</u>	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg a hasmenés legfeljebb 1. fokúra nem javul (vagyis a kezelés előtti székletgyakorisághoz képest naponta legfeljebb 2-3 széklettel van több).	
2. fok	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg a hasmenés legfeljebb 1. fokúra nem javul (vagyis a kezelés előtti székletgyakorisághoz képest naponta legfeljebb 2-3 széklettel van több).	

Toxicitás foka az NCI CTCAE v 4.0¹ szerint	Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió /5-FU módosítása (az UGT1A1*28 allélre nem homozigóta betegeknél)	
3. vagy 4. fok	Első előfordulás	Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió dózis csökkentése 50 mg/m ² -re. Az 5-FU dózis csökkentése 25%-kal (1800 mg/m ²).
	Második előfordulás	Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió dózis csökkentése 43 mg/m ² -re. Az 5-FU dózis csökkentése további 25%-kal (1350 mg/m ²).
	Harmadik előfordulás	A kezelést le kell állítani.
<u>Hányinger/hányás</u>	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg a hányinger/hányás legfeljebb 1. fokúra vagy a kiindulási szintre nem javul.	
3. vagy 4. fok (az antiemetikus terápia ellenére)	Első előfordulás	Optimalizálni kell az antiemetikus terápiát. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió dózis csökkentése 50 mg/m ² -re.
	Második előfordulás	Optimalizálni kell az antiemetikus terápiát. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió dózis csökkentése 43 mg/m ² -re.
	Harmadik előfordulás	A kezelést le kell állítani.
<u>Hepaticus, renalis, respiratorikus vagy egyéb² toxicitások</u> 3. vagy 4. fok	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg a mellékhatás legfeljebb 1. fokúra nem javul.	
	Első előfordulás	Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió dózis csökkentése 50 mg/m ² -re. Az 5-FU dózis csökkentése 25%-kal (1800 mg/m ²).
	Második előfordulás	Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió dózis csökkentése 43 mg/m ² -re. Az 5-FU dózis csökkentése további 25%-kal (1350 mg/m ²).
<u>Harmadik előfordulás</u>	A kezelést le kell állítani.	
Anaphylaxiás reakció	Első előfordulás	A kezelést le kell állítani.

¹ NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0

² Kivéve: asthenia és anorexia. Az asthenia és a 3. fokú anorexia nem igényel dózismódosítást.

2. táblázat: Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió +5-FU/LV ajánlott dózismódosítása 3-4. fokú toxicitás esetén, az UGT1A1*28 allélre homozigóta betegeknél

<i>Toxicitás foka az NCI CTCAE v 4.0¹ szerint</i>	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió /5-FU módosítása (az UGT1A1*28 allélre homozigóta betegeknél) korábban nem emelték 870 mg/m² értékre)	
Mellékhatások² 3. vagy 4. fok	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg a mellékhatás legfeljebb 1. fokúra nem javul.	
	Első előfordulás	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózis csökkentése 43 mg/m ² -re. 5-FU dózisának módosítása az 1. táblázat szerint
	Második előfordulás	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózis csökkentése 35 mg/m ² -re. 5-FU dózisának módosítása az 1. táblázat szerint
	Harmadik előfordulás	A kezelést le kell állítani.

¹ NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0

² Kivéve: asthenia és anorexia. Az asthenia és a 3. fokú anorexia nem igényel dózismódosítást.

³ Amikor az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió adagját az egymást követő cilusok során 70 mg/m²-re emelik, az 1. táblázat dózismódosítási ajánlását kell követni.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzióval nem végeztek kifejezetten a májkárosodásra vonatkozó vizsgálatot. Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió alkalmazása kerülendő, ha a bilirubinszint > 2,0 mg/dl, vagy a glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT vagy ASAT) és a glutamát-piruvát transzamináz (GPT vagy ALAT) > a normálérték felső határának (ULN – *upper limit of normal*) 2,5-szerese vagy > az ULN 5-szöröse, amennyiben májmetastasis is fennáll (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzióval nem végeztek kifejezetten vesekárosodásra vonatkozó vizsgálatot. Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepes vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió alkalmazása nem ajánlott súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (CLcr < 30 ml/perc).

Idősek

A klinikai programban ONIVYDE pegyated liposomal infúzióval kezelt betegek 41%-a volt 65 éves vagy ennél idősebb. A dózist nem szükséges módosítani.

Gyermekek és serdülők

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió biztonságosságát és hatásosságát 18 éves vagy ennél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió intravénásan alkalmazandó. A koncentrátumot a beadás előtt fel kell hígítani, majd egyszeri intravénás infúzióban kell beadni 90 perc alatt. További részletekért lásd a 6.6 pontot.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió citotoxikus gyógyszer. Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió előkészítése és beadása során védőkesztyű, védőszemüveg és védőruházat viselése

javasolt. Terhes szakszemélyzet nem készítheti elő és nem adhatja be az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót.

4.3 Ellenjavallatok

Az irinotekánnal vagy a gyógyszer 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos hypersensitivitas a kórtörténetben.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió egy liposzómás irinotekán gyógyszer, amelynek a nem liposzómás irinotekánétól eltérőek a farmakokinetikai tulajdonságai. Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dóziskoncentrációja és a hatáserőssége is eltér a nem liposzómás irinotekánétól. Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió nem ekvivalens az egyéb nem liposzómás irinotekán készítményekkel, ezért azokkal nem cserélhető fel.

Annál a korlátozott számú betegnél, akik korábban kaptak már nem liposzómás irinotekánt, nem mutatták ki az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió előnyét.

Myelosuppressio/neutropenia

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzióval folytatott kezelés alatt javasolt a teljes vérkép monitorozása. A betegek figyelmét fel kell hívni a neutropenia kockázatára és a láz jelentőségére. A legalább 3. fokú neutropenia legrosszabb értékéig eltelő medián időtartam 23 nap (tartomány: 8 - 104 nap) volt az ONIVYDE pegyated liposomal infúziós kezelés első dózisa után. A lázas neutropeniát (testhőmérséklet $> 38^{\circ}\text{C}$ és neutrofilszám ≤ 1000 sejt/mm³) sürgősen kórházban kell kezelni, széles spektrumú intravénás antibiotikummal. Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió adását fel kell függeszteni, ha neutropeniás láz lép fel vagy az abszolút neutrofilszám 1500/mm³ alá csökken. Metastaticus pancreas adenocarcinómában szenvedő, ONIVYDE pegyated liposomal infúzióval kezelt betegeknél megfigyeltek neutropeniás lázzal járó sepsist és ennek talaján kialakuló, fatális kimenetelű septicus shock-ot.

Azoknál a betegeknél, akiknél súlyos hematológiai esemény lépett fel, a dózis csökkentése vagy a kezelés leállítása javasolt (lásd 4.2 pont). Súlyos csontvelő-elégtelenségben szenvedő beteget nem szabad ONIVYDE pegyated liposomal infúziós kezelésben részesíteni.

A korábbi abdominalis besugárzás növeli a súlyos neutropenia és lázas neutropenia kockázatát az ONIVYDE pegyated liposomal infúziós kezelés után. A vérkép szoros monitorozása javasolt, és megfontolandó myeloid növekedési faktorok alkalmazása a korábbi abdominalis besugárzáson átesett betegeknél. Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót sugárterápiával egyidejűleg kapják.

Az elégtelen bilirubin-glükuronidációval rendelkező – például Gilbert-kóros – betegek a myelosuppressio nagyobb kockázatának lehetnek kitéve az ONIVYDE pegyated liposomal infúziós kezelés során.

A fehérbőrű betegekkal összehasonlítva az ázsiai betegek fokozottabb kockázatnak vannak kitéve a súlyos és lázas neutropenia tekintetében az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió +5-FU/LV kezelés után (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Immunszuppresszív hatások és vakcinák

Ha kemoterápiás gyógyszerek (pl. ONIVYDE pegylated liposomal infúzió) által legyengített immunrendszerű betegek élő vagy élő, gyengített kórokozókat tartalmazó vakcinát kapnak, az súlyos vagy fatális fertőzést okozhat, ezért kerülendő az élő vakcinával történő vakcináció. Elölt vagy inaktivált vakcinák adhatók, de az ilyen vakcinákra adott immunválasz gyenge lehet.

Kölcsönhatás erős CYP3A4-induktorokkal

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót csak akkor szabad erős CYP3A4-enziminduktorokkal – például antikonvulzív szerekkel (fenitoin, fenobarbitál vagy karbamazepin), rifampinnal, rifabutinnal vagy lyukaslevelű orbáncfűvel – együtt adni, ha nincs terápiás alternatíva. Az ilyen antikonvulzív szereket vagy egyéb erős induktorokat szedő betegek számára nem határozták meg a megfelelő kezdődózsit. Fontolóra kell venni valamilyen nem enziminduktor terápiára való áttérést legalább 2 héttel az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós kezelés megkezdése előtt (lásd 4.5 pont).

Kölcsönhatás erős CYP3A4-gátlókkal vagy erős UGT1A1-gátlókkal

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót nem szabad erős CYP3A4-enzimgátlókkal (pl. grépfrütlé, klaritromicin, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, telaprevir, vorikonazol) együtt adni. Az erős CYP3A4-gátlók alkalmazását legalább 1 héttel az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós kezelés megkezdése előtt abba kell hagyni.

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót csak akkor szabad erős UGT1A-gátlókkal (pl. atazanavir, gemfibrozil, indinavir) együtt adni, ha nincs terápiás alternatíva.

Hasmenés

Hasmenés jelentkezhet korán (az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós kezelés megkezdésétől számított 24 órán belül) vagy később (24 órán túl) (lásd 4.8 pont).

A korai kezdetű hasmenést tapasztaló betegeknél fontolóra kell venni terápiás és prophylaktikus atropin-kezelést, hacsak nem ellenjavallt. A betegek figyelmét fel kell hívni a később jelentkező hasmenés kockázatára, amely legyengítheti a beteget, és ritka esetben életveszélyes is lehet, mert a gyakori laza vagy vizes széklet dehidratációhoz, elektrolit egyensúlyzavarhoz, colitishez, gastrointestinalis ulcerációhoz, infekcióhoz vagy sepsishez vezethet.

Az első folyékony székletürítéskor a betegnek el kell kezdenie nagy mennyiségű, elektrolit tartalmú folyadékot innia. A betegeknél kell, hogy legyen loperamid (vagy ezzel ekvivalens szer) az esetlegesen később jelentkező hasmenés azonnali kezelésére. A loperamid szedését akkor kell kezdeni, amikor először jelentkezik lazán formált vagy laza széklet, illetve a megszokottnál gyakrabban jelentkező első székletürítéskor. A loperamidot mindaddig szedni kell, amíg a hasmenés legalább 12 órányi időtartamra meg nem szűnik.

Ha a beteg már több mint 24 órája szedi a loperamidot, és a hasmenés még mindig fennáll, *per os* antibiotikum-kezelést kell fontolóra venni (pl. fluorokinolon 7 napig). A loperamidot a paralyticus ileus kockázata miatt nem szabad 48 óránál tovább folyamatosan szedni. Ha a hasmenés 48 óránál tovább tart, a loperamid szedését abba kell hagyni, monitorozni és pótolni kell az elektrolitokat, és a kísérőtünetek elmúlásáig folytatni kell az antibiotikus támogatást.

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós kezelést el kell halasztani, amíg a hasmenés legfeljebb 1. fokúra nem javul (vagyis a kezelés előtti székletgyakorisághoz képest naponta legfeljebb 2-3 széklettel van több). Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót nem szabad bélelzáródásban vagy krónikus bélgyulladásban szenvedő betegeknél adni, amíg az meg nem szűnik.

3. vagy 4. fokú hasmenés után az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió következő dózisát csökkenteni kell (lásd 4.2 pont).

Kolinerg reakciók

A korai kezdetű hasmenéshez társulhatnak kolinerg tünetek, például rhinitis, fokozott salivatio, kipirulás, diaphoresis, bradycardia, pupillaszűkület és hyperperistaltica. Kolinerg tünetek megjelenése esetén atropint kell adni.

Az infúzióval és a kezeléssel összefüggő akut reakciók

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzióval kezelt betegeknél beszámoltak az infúzióval összefüggő reakciókról, leginkább kiütésről, urticariáról, periorbitalis oedemáról és pruritusról. Új események (amelyek mindegyike 1. vagy 2. fokú volt) általában a kezelés elején jelentkeztek, 10 közül csak 2 betegnél történt ilyen esemény az ötödik dózis után. Túlérzékenységi reakciók, köztük infúzióval kapcsolatos akut reakciók, anaphylaxia/anaphylactoid reakciók és angiooedema léphetnek fel. Súlyos túlérzékenységi reakciók esetén az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós kezelést le kell állítani.

Korábbi Whipple-műtét

Korábban Whipple-műtéten átesett betegek súlyos fertőzések nagyobb kockázatának vannak kitéve az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió + 5-FU + leukovorin kombinált kezelés után (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a fertőzésekre utaló tüneteket.

Érbetegségek

Az Onivyde pegylated liposomal infúzió alkalmazását összefüggésbe hozták olyan thromboemboliás eseményekkel, mint a pulmonalis embolia, vénás trombózis és artériás thromboembolia. Gondos anamnéziszfelvétellel van szükség azon betegek kiszűréséhez, akiknél a daganatos alapbetegség mellett többszörös kockázati tényezők is jelen vannak. A beteget tájékoztatni kell a thromboembolia tüneteiről és fel kell hívni a figyelmüket, hogy ezen tünetek bármelyikének észlelésekor haladéktalanul forduljanak orvoshoz.

Pulmonalis toxicitás

Nem liposzómás irinotekánt kapó betegeknél előfordultak interstitialis tüdőbetegséghez (ILD) hasonló, fatális kimenetelű események. Klinikai vizsgálatokban az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós kezelés kapcsán nem számoltak beILD-hez hasonló eseményekről. A rizikófaktorok közé tartozik az előzetesen már fennálló tüdőbetegség, pneumotoxikus gyógyszerek vagy kolóniastimuláló faktorok alkalmazása, illetve korábban kapott sugárkezelés. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió terápia előtt és alatt a rizikófaktorral rendelkező betegek respiratorikus tüneit szorosan monitorozni kell. Az irinotekánnal végzett egyik klinikai vizsgálatban a résztvevők kis százalékánál reticulo-nodularis mintázatot láttak a mellkasi röntgenfelvételen. Új vagy progrediáló nehézlégzés, köhögés, ill. láz esetén az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós kezelést a diagnosztikus vizsgálatig haladéktalanul fel kell függeszteni. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós kezelést le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknélILD igazolódik.

Májkárosodás

A hyperbilirubinaemiás betegeknek magasabb volt a teljes SN-38 koncentrációja (lásd 5.2 pont), ezért náluk fokozott a neutropenia kockázata. A teljes vérkép gyakori ellenőrzése szükséges azoknál a betegeknél, akiknél az összbilirubinszint 1,0–2,0 mg/dl között van. Óvatosan kell eljárni az olyan betegeknél, akiknél súlyos májkárosodás áll fenn (bilirubin > a normálérték felső határának [ULN] 2-szerese; transzaminázok > a normálérték felső határának 5-szöröse). Óvatosan kell eljárni, ha az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót más hepatotoxikus gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, különösen az olyan betegeknél, akik már eleve májkárosodásban szenvednek.

Vesekárosodás

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió jelentős vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazását nem igazolták (lásd 5.2 pont).

Sovány betegek (testtömeg-index < 18,5 kg/m²)

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV kezelést értékelő klinikai vizsgálatban 8-ból 5 sovány beteg tapasztalt 3. vagy 4. fokú mellékhatásokat, főként myelosuppressiót, és a 8-ból 7 beteg esetében módosítani kellett a dózist, például az adagolás késleltetésével, a dózis csökkentésével vagy a kezelés leállításával. Óvatosan kell eljárni, ha az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót 18,5 kg/m²-nél alacsonyabb testtömeg-indexű betegeknél alkalmazzák.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer 33,1 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami a WHO által felnőtteknek ajánlott maximálisan 2 g napi nátriumbevitel 1,65%-a.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió és más gyógyszerek közti kölcsönhatásokkal kapcsolatos információk a nem liposzómás irinotekánra vonatkozó szakirodalomra hivatkoznak.

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió alkalmazását befolyásoló kölcsönhatások

Erős CYP3A4-induktorok

Azoknál a betegeknél, akik nem liposzómás irinotekánt és CYP3A4-enzimindukáló antikonvulzív szereket (fenitoint, fenobarbitált vagy karbamazepint) kaptak egyidejűleg, jelentősen csökkent az irinotekán expozíciója (az irinotekán AUC értéke 12%-kal csökkent a lyukaslevelű orbáncfű hatására, illetve 57–79%-kal csökkent fenitoin, fenobarbitál vagy karbamazepin hatására), továbbá jelentősen csökkent az SN-38 expozíciója is (az AUC csökkenése 42% volt lyukaslevelű orbáncfű hatására, míg 36–92% volt fenitoin, fenobarbitál vagy karbamazepin hatására). Ezért az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió és a CYP3A4-enziminduktorok együttes adásakor csökkenhet az ONIVYDE szisztémás expozíciója.

Erős CYP3A4-gátlók és UGT1A1-gátlók

109%-kal nőtt az SN-38 expozíció azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg kaptak nem liposzómás irinotekánt és ketokonazol, amely CYP3A4- és UGT1A1-gátló. Ezért az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió és más CYP3A4-gátlók (pl. grépfrútlé, klaritromicin, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, telaprevir, vorikonazol) együttes adásakor nőhet az ONIVYDE szisztémás expozíciója. A nem liposzómás irinotekán és a ketokonazol gyógyszerkölsönhatása alapján az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió és más UGT1A1-gátlók (pl. atazanavir, gemfibrozil, indinavir, regorafenib) együttes adása is növelheti az ONIVYDE szisztémás expozícióját.

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV együttes adása nem módosítja az ONIVYDE farmakokinetikáját.

Daganatellenes készítmények (köztük flucitozin az 5-fluorouracil előanyagaként)

Az irinotekán egyes mellékhatásai, mint pl. a myelosuppressio felerősödhetnek a hasonló mellékhatásprofilú gyógyszerektől.

Nincs ismert kölcsönhatás az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió és más gyógyszerek között.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni ONIVYDE pegylated liposomal infúziós kezelés alatt, és utána még 7 hónapig. Férfiaknak az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós kezelés alatt és utána még 4 hónapig gumióvszert kell használniuk.

Terhesség

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre elégséges információ. Terhes nőknek adva az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió károsíthatja a magzatot, mert fő összetevője, az irinotekán állatkísérletek során embryotoxikusnak és teratogénnek bizonyult (lásd 5.3 pont). Ezért az állatkísérletek eredményei alapján és az irinotekán hatásmechanizmusát figyelembe véve az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha egyértelműen szükséges. Ha az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió alkalmazására terhesség alatt kerül sor, vagy ha a beteg teherbe esik a kezelés alatt, a beteget tájékoztatni kell a magzatra vonatkozó veszélyekről.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió vagy a metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Mivel az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió potenciálisan súlyos mellékhatásokat okozhat a szoptatott csecsemőkben, az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont). Az utolsó adag után még egy hónapig nem szabad szoptatni.

Termékenység

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió humán termékenységre kifejtett hatásáról nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletekben kimutatták, hogy a nem liposzómás irinotekán atrófiát okozott a hím és nőstény ivarszervekben napi többszöri irinotekán-adagolás után (lásd 5.3 pont). A kezelés megkezdése előtt érdemes lehet felhívni a betegek figyelmét arra, hogy gondoskodjanak ivarsejt-konzerválásról.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A kezelés alatt a betegeknek óvatosnak kell lenniük, ha gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A biztonságossági profil a NAPOLI-1 klinikai vizsgálat adatain alapul. A következő mellékhatásokat, amelyek az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió adásával esetleg vagy valószínűleg kapcsolatosak, jelentették 264 metastaticus pancreas adenocarcinómában szenvedő betegnél, akik közül 147-en monoterápiában kapták az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót (100 mg/m²), 117-en pedig ONIVYDE pegyated liposomal infúziós (70 mg/m²) + 5-FU/LV kombinált kezelést kaptak.

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúziós +5FU/LV kombinált kezelés által kiváltott leggyakoribb (legalább 20%-os incidenciájú) mellékhatások a következők voltak: hasmenés, hányinger, hányás, csökkent étvágy, neutropenia, kimerültség, asthenia, anaemia, stomatitis és láz. Az ONIVYDE pegyated liposomal infúziós kezelés leggyakoribb (≥ 2%) súlyos mellékhatásai a következők voltak: hasmenés, hányás, lázas neutropenia, hányinger, láz, sepsis, dehydratio, septicus shock, pneumonia, akut veseelégtelenség és thrombocytopenia.

A kezelés végleges leállításához vezető mellékhatások aránya 11% volt az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió +5-FU/LV kezelési karon, míg 12% volt a monoterápiás karon.

A kezelés leállításához vezető leggyakrabban jelentett mellékhatás az infectio és a hasmenés volt az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió +5-FU/LV karon, illetve a hányás és a hasmenés volt a monoterápiás karon.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az itt leírt mellékhatások a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba helyezést követő klinikai gyakorlatból származnak.

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós kezelés során esetlegesen előforduló mellékhatásokat az alábbi táblázat foglalja össze, szervrendszer és előfordulási gyakoriság szerint csoportosítva (3. táblázat). Az egyes szervrendszereken, gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A mellékhatások gyakorisági kategóriái: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)* és ismeretlen (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

3. táblázat: Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós terápiával kapcsolatban jelentett mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás gyakorisága*
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	<u>Gyakori:</u> septicus shock, sepsis, pneumonia, lázas neutropenia, gastroenteritis, orális candidiasis <u>Nem gyakori:</u> biliaris sepsis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori:</u> neutropenia, leukopenia, anaemia, thrombocytopenia <u>Gyakori:</u> lymphopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nem gyakori:</u> hypersensitivitas <u>Ismeretlen:</u> Anaphylaxia/anaphylactoid reakció, angiooedema
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori:</u> hypokalaemia, hypomagnesaemia, dehydratio, csökkent étvágy <u>Gyakori:</u> hypoglykaemia, hyponatraemia, hypophosphataemia
Pszichiátriai kórképek	<u>Gyakori:</u> insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori:</u> szédülés <u>Gyakori:</u> cholinergiás syndroma, ízérzés zavara
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:	<u>Gyakori:</u> hypotensio
Érbetegségek és tünetek	<u>Gyakori:</u> pulmonalis embolisatio, embolisatio, mélyvénás thrombosis <u>Nem gyakori:</u> thrombosis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<u>Gyakori:</u> nehézlégzés, dysphonia <u>Nem gyakori:</u> hypoxia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori:</u> hasmenés, hányás, hányinger, abdominalis fájdalom, stomatitis <u>Gyakori:</u> colitis, haemorrhoidok <u>Nem gyakori:</u> oesophagitis, proctitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	<u>Gyakori:</u> hypoalbuminaemia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<u>Nagyon gyakori:</u> alopecia <u>Gyakori:</u> pruritus <u>Nem gyakori:</u> Urticaria, kiütések, maculo-papulosus kiütés, köröm elszíneződése <u>Ismeretlen:</u> Erythema

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás gyakorisága*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> akut veseelégtelenség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<i>Nagyon gyakori:</i> láz, peripheriás oedema, nyálkahártya-gyulladás, kimerültség, asthenia <i>Gyakori:</i> infúzióval összefüggő reakció, oedema
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<i>Nagyon gyakori:</i> testsúlycsökkenés <i>Gyakori:</i> emelkedett bilirubin, emelkedett glutamát-piruvát transzamináz (GPT), emelkedett glutamát-oxalacetát transzamináz (GOT), emelkedett INR (nemzetközi normalizált arány)

* A NAPOLI-1 vizsgálatból a kis mintaméret miatt a ritka előfordulási gyakoriság nem becsülhető meg

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A NAPOLI-1 klinikai vizsgálatban a következő mellékhatásokat figyelték meg:

Myelosuppressio

A myelosuppressio (neutropenia/leukopenia, thrombocytopenia és anaemia) gyakoribb volt az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV karon, mint az 5-FU/LV kontrollcsoportban.

Neutropenia/leukopenia

A neutropenia/leukopenia volt a legjelentősebb észlelhető fontos hematológiai toxicitás. 3. vagy magasabb fokú neutropenia gyakrabban fordult elő az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV kezelést kapó csoportban (27,4%), mint az 5-FU/LV csoportban (1,5%). Neutropeniás láz/sepsis gyakrabban fordult elő az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV kombinált karon [4 betegnél (3,4%)], mint az 5-FU/LV kontrollcsoportban [1 betegnél (0,7%)].

Thrombocytopenia

3. vagy magasabb fokú thrombocytopenia az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV kezelést kapó betegek 2,6%-ánál fordult elő, míg az 5-FU/LV csoportban a betegek 0%-ánál.

Anaemia

3. vagy magasabb fokú anaemia az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV kezelést kapó betegek 10,3%-ánál fordult elő, míg az 5-FU/LV csoportban a betegek 6,7%-ánál.

Akut veseelégtelenség

Vesekárosodást és akut veseelégtelenséget azonosítottak, általában olyan betegeknél, akiknél volumendeplició lépett fel hányinger/hányás és/vagy hasmenés következtében. Akut veseelégtelenségről számoltak be 117-ből 6 betegnél (5,1%) az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV karon, 147-ből 10 betegnél (6,8%) az ONIVYDE l pegylated liposomal infúzió monoterápiás karon, és 134-ből 6 betegnél (4,5%) az 5-FU/LV karon.

Hasmenés és ehhez kapcsolódó mellékhatások

A hasmenés nagyon gyakori mellékhatás, amely a következőkhöz vezethet: colitis, ileus, gastroenteritis, kimerültség, dehydratio, fogyás, vesetoxicitás, hyponatraemia és hypokalaemia. Vesekárosodást és akut veseelégtelenséget azonosítottak, általában olyan betegeknél, akiknél volumendeplició lépett fel súlyos hányás és/vagy hasmenés következtében. A klinikai vizsgálatban 3. vagy 4. fokú hasmenés lépett fel az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV kezelést kapó 117 beteg közül 15 betegnél (12,8%). A később jelentkező hasmenést tapasztaló betegeknél az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió előző dózisától a hasmenés megkezdődéséig eltelt medián időtartam 8 nap volt. Korai kezdetű, rendszerint a dózis beadása után 24 órán belül jelentkező hasmenés léphet fel, amely általában átmeneti jellegű. A korai kezdetű hasmenéshez társulhatnak

kolinerger tünetek is, például rhinitis, fokozott salivatio, kipirulás, diaphoresis, bradycardia, pupillaszűkület, valamint hyperperistaltica, amely hasi görcsöket okozhat. A klinikai vizsgálatban az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV infúzióval kezelték közül 35 betegnél (29,9%) lépett fel korai kezdetű hasmenés, kolinerger reakciók pedig 4 betegnél (3,4%) léptek fel. 2–4. fokú hasmenés esetén az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós terápiát fel kell függeszteni, és hasmenés elleni kezelést kell kezdeni. Amikor a hasmenés 1. fokúra csökkent, az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós terápiát csökkentett dózissal kell folytatni (lásd 4.2 pont).

Infúzióval kapcsolatos reakciók

Az infúzióhoz kapcsolódó akut reakciókról számoltak be 117-ből 8 betegnél (6,8%) az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV karon, 147-ből 3 betegnél (2,0%) az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió monoterápiás karon, és 134-ből 8 betegnél (6,0%) az 5-FU/LV karon.

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

Összességében nem jelentettek jelentős klinikai eltérést a biztonságosság, ill. a hatásosság terén a 65 éves vagy ennél fiatalabb, illetve az ennél idősebb betegeket tekintve, de gyakrabban volt szükség a kezelés leállítására (14,8%, ill. 7,9%) az idősebb betegcsoportban a NAPOLI-1 vizsgálatban ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV kezelésben részesülő betegek körében, és néhány esetben a mellékhatások nem múltak el. A kezeléshez kapcsolódó 3. vagy magasabb fokú és súlyos mellékhatások gyakoribbak voltak a 65 évesnél fiatalabb betegeknél (84,1%, ill. 50,8%), mint a 65 éves vagy idősebb betegek körében (68,5%, ill. 44,4%). Ezzel szemben a 75 évnél idősebb betegek (n = 12) gyakrabban mutattak súlyos mellékhatásokat, és gyakrabban került sor a dózis elhalasztására, csökkentésére vagy a kezelés leállítására a 75 éves vagy fiatalabb betegekhez képest (n = 105), miközben ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV kezelést kaptak a pancreas adenocarcinoma vizsgálatban.

Ázsiai betegpopuláció

A kaukázusi betegekkel összehasonlítva az ázsiai betegek esetében alacsonyabb volt a hasmenés incidenciája [73 kaukázusi betegből 14-nél (19,2%), míg 33 ázsiai betegből csupán 1-nél (3,3%) észleltek legalább 3. fokú hasmenést], viszont az ázsiai betegek esetében magasabb volt a neutropenia incidenciája és súlyossága. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV kezelésben részesülő betegek körében a legalább 3. fokú neutropenia incidenciája magasabb volt az ázsiai betegeknél [33-ből 18 beteg (55%)], mint a kaukázusi betegeknél [73-ből 13 beteg (18%)]. Neutropeniás lázat/neutropeniás sepsist az ázsiai betegek 6%-ánál jelentettek, míg ez az arány csupán 1% volt a kaukázusi betegek körében. Ez egybevághat a populációs farmakokinetikai elemzéssel, amely kimutatta, hogy a kaukázusi betegekhez viszonyítva az ázsiai betegeknél alacsonyabb az irinotekán expozíciója és magasabb az irinotekán aktív metabolitjának, az SN-38-nak az expozíciója.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Hetente adagolt nem liposzómás irinotekánnal végzett klinikai vizsgálatokban azok a betegek, akiknek a vizsgálat megkezdésekor mérsékelten emelkedett volt a szérumbilirubinszintje (1,0–2,0 mg/dl), jelentősen nagyobb valószínűséggel tapasztaltak az első ciklusban 3. vagy 4. fokú neutropeniát, mint azok, akiknek a bilirubinszintje 1,0 mg/dl alatt volt.

Korábban Whipple-műtéten átesett betegek

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV kezelést értékelő klinikai vizsgálatban kimutatták, hogy a korábban Whipple-műtéten átesett betegek a súlyos fertőzések nagyobb kockázatának vannak kitéve az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV kezelés után [29-ből 9 beteg (30%)], mint azok a betegek, akiknél korábban nem végeztek ilyen műtétet [88-ből 11 beteg (12,5%)].

UGT1A1 alléllal rendelkező betegek

Azok az egyének, akik 7/7 homozigóták az UGT1A1*28 allélra, a neutropenia fokozott kockázatának vannak kitéve a nem liposzómás irinotekán hatására. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV kezelést értékelő klinikai vizsgálatban a legalább 3. fokú neutropenia gyakorisága az ilyen

betegeknél hasonló volt [7-ből 2 (28,6%)], mint az UGT1A1*28 allélre nem homozigóta, 70 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal infúzió kezdődőzist kapó betegeknél megfigyelt gyakoriság [110-ből 30 beteg (27,3%)] (lásd 5.1 pont).

Sovány betegek (testtömeg-index < 18,5 kg/m²)

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV kezelést értékelő klinikai vizsgálatban 8-ból 5 sovány beteg tapasztalt 3. vagy 4. fokú mellékhatást, főként myelosuppressiót, és a 8-ból 7 beteg esetében módosítani kellett a dózist, például az adagolás késleltetésével, a dózis csökkentésével vagy a kezelés leállításával (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatokban az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót egészen 210 mg/m² adagig adták különféle rákbetegségek kezelésére. Az ilyen magas adagot kapó betegek esetében megfigyelt mellékhatások hasonlóak voltak azokhoz, amelyeket a javasolt dózissal és adagolási rend szerint kezelt betegek esetében észleltek.

Jelentések érkeztek a nem liposzómás irinotekán túlادagolásáról, kb. a javasolt terápiás dózis kétszereséig, ami fatális kimenetelű is lehet. A beszámolók szerint a legjelentősebb mellékhatás a súlyos neutropenia és a súlyos hasmenés volt.

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió túlادagolására nincs ismert antidotum. Maximális szupportív kezelést kell kezdeni a hasmenés miatti dehydratio megakadályozására és az esetleges fertőzőes szövődmények kezelésére.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport:topoizomeráz I (TOP1) gátlók. ATC Code: L01CE02.

Hatásmechanizmus

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió hatóanyaga az irinotekán (topoizomeráz-I inhibitor), amely lipid kettősrétegből álló vesiculába, más néven liposzómába van bezárva.

Az irinotekán a kamptotecin származéka. A kamptotecinek a DNS topoizomeráz-I enzim specifikus gátlóiként hatnak. Az irinotekán és aktív metabolitja, az SN-38 reverzibilisen a topoizomeráz-I-DNS komplexhez kötődik, és egyszálú DNS léziókat indukál, amelyek blokkolják a DNS replikációs elágazását, és ez felel a citotoxicitásért. Az irinotekánt karboxilészteráz metabolizálja SN-38 metabolittá. Az irinotekánhoz képest az SN-38 kb. 1000-szer erősebb gátlója a humán és rágcsáló tumorsejtvonalakból tisztított topoizomeráz-I-nek.

Farmakodinámiás hatások

Állatmodellekben kimutatták, hogy az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió meghosszabbítja az irinotekán plazmaszintjeit, és meghosszabbítja az SN-38 aktív metabolit expozícióját a tumor helyén.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió biztonságosságát és hatásosságát egy nemzetközi, randomizált, nyílt elrendezésű, kontrolllos klinikai vizsgálatban (NAPOLI-1) értékelték, amelyben két kezelési sémát teszteltek metastaticus pancreas adenocarcinómában szenvedő olyan betegek részvételével, akiknél a betegség dokumentáltan progrediált a gemcitabin-terápia vagy gemcitabint is tartalmazó terápia után. A vizsgálat célja az volt, hogy felmérjék az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós monoterápia, illetve az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV kombinált terápia klinikai hatásosságát és biztonságosságát egy 5-FU/LV aktív kontrollcsoporttal összehasonlítva.

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV karba randomizált betegek 80 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal infúziót kaptak intravénásan 90 perc alatt, ezt követően 400 mg/m² LV infúziót kaptak intravénásan 30 perc alatt, majd pedig 2400 mg/m² 5-FU infúziót kaptak intravénásan, 46 óra alatt, 2 hetenként ismételve a kezelést. Az UGT1A1*28 allélre homozigóta betegek alacsonyabb ONIVYDE pegylated liposomal infúzió kezdődózist kaptak (lásd 4.2 pont). Az 5-FU/LV karba randomizált betegek 200 mg/m² leukovorin infúziót kaptak intravénásan 30 perc alatt, majd pedig 2000 mg/m² 5-FU infúziót kaptak intravénásan 24 óra alatt, egy 6 hetes ciklus 1., 8., 15. és 22. napján. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós monoterápiára randomizált betegek 100 mg/m² infúziót kaptak intravénásan 90 perc alatt, 3 hetente.

A NAPOLI-1 klinikai vizsgálatban a metastaticus pancreas adenocarcinómában szenvedő betegek legfőbb beválasztási kritériumai a következők voltak: Karnofsky-féle teljesítményszűz (KPS) \geq 70, normál bilirubinszint, transzaminázszintek \leq 2,5 x ULN vagy \leq 5 x ULN a májmetastasisos betegeknél és albumin \geq 3,0 g/dl.

Összesen 417 beteget randomizáltak az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV (N = 117), az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós monoterápia (N = 151) és az 5-FU/LV kezelési karba (N = 149). A betegek demográfiai adatai és a kezdeti betegségjellemzők kiegyenlítettek voltak a vizsgálati karok között.

A kezelni tervezett (összes randomizált) populációt tekintve az életkor mediánértéke 63 év volt (31-87 év), 57% férfi, 61% kaukázusi, 33% ázsiai. A kiinduláskori albuminszintek középértéke 3,6 g/dl volt, a kiinduláskori KPS pedig 90–100 volt a betegek 55%-a esetében. A betegségjellemzőket tekintve a betegek 68%-ának volt májmetastasisa, 31%-ának volt tüdőmetastasisa; a betegek 12%-a korábban nem kapott metasztasis elleni kezelést, 56%-uk kapott korábban 1 metasztasis elleni kezelést, 32%-uk pedig 2 vagy több metasztasis elleni kezelést kapott már.

A betegek a kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig kapták. Az elsődleges végpont mértéke a teljes túlélés (OS) volt. További végpontok között volt a progressziómentes túlélés (PFS) és az objektív válaszarány (ORR). Az eredmények a 4. táblázatban láthatók. A teljes túlélést az 1. ábra szemlélteti.

4. táblázat: A NAPOLI-1 klinikai vizsgálat hatásossági eredményei

	ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Teljes túlélés¹		
Elhalálozások száma, n (%)	75 (64)	80 (67)
OS mediánértéke (hónap)	6,1	4,2
(95% CI)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)

	ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Kockázati arány (95% CI) ³	0,67 (0,49–0,92)	
p-érték ⁴	0,0122	
Progressziómentes túlélés^{1,2}		
Elhalálozás vagy progresszió, n (%)	83 (71)	92 (77)
PFS mediánértéke (hónap)	3,1	1,5
(95% CI)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Kockázati arány (95% CI) ³	0,56 (0,41–0,75)	
p-érték ⁴	0,0001	
Objektív válaszarány²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
Arány 95%-os CI-je ⁵	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Arány különbsége (95%-os CI) ⁵	15,4 (8,5, 22,3)	
p-érték ⁶	< 0,0001	

¹ A mediánérték a túlélési idő mediánértékének Kaplan–Meier-féle becslése

² A RECIST v1.1 irányelvek szerint.

³ Cox-modelles elemzés

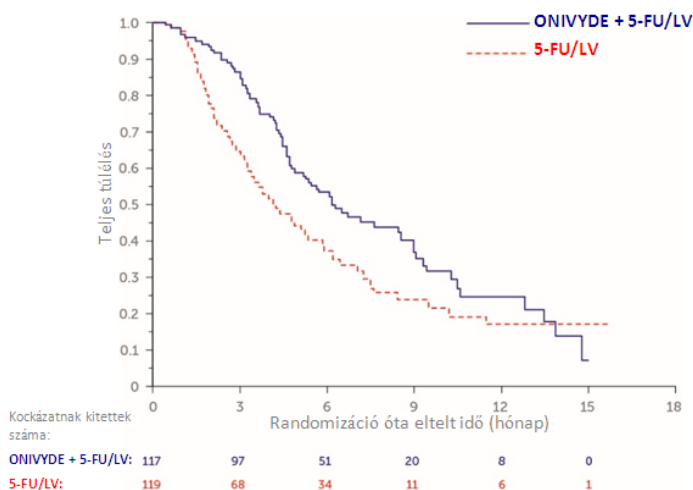
⁴ Nem stratifikált logrank próba

⁵ Normál approximáció alapján

⁶ Fisher-féle egzakt próba

Rövidítések: 5-FU/LV = 5-fluorouracil/leukovorin; CI = konfidenciaintervallum

1. ábra: Teljes túlélés



Annál a korlátozott számú betegnél, akik korábban kaptak már nem liposzómás irinotekánt, nem mutatták ki az ONIVYDE pegylyated liposomal infúzió előnyét.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ONIVYDE pegylyated liposomal infúzió vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a pancreas adenocarcinoma indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az irinotekán liposzómába történő zárása meghosszabbítja a cirkulációt és korlátozza az eloszlást a nem liposzómás irinotekánhoz képest.

Az össz-irinotekán és össz-SN-38 plazmabeli farmakokinetikáját olyan rákbetegeknél értékelték, akik ONIVYDE pegylyated liposomal infúziót kaptak monoterápiában vagy kombinált kemoterápia részeként, 50 és 155 mg/m² közötti dózisban. Az össz-irinotekán és SN-38 analitok 70 mg/m² ONIVYDE pegylyated liposomal infúzió beadása utáni farmakokinetikai paramétereit az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat: Össz-irinotekán és össz-SN-38 középértékek (±szórás) összefoglalása

Analit	PK paraméterek	Egység	ONIVYDE pegylyated liposomal infúzió mértani közép (95%-os CI) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Nem liposzómás irinotekán középérték (szórás) 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Össz-irinotekán	AUC	h×ng/ml	919 228 (845 653–999 204)	10 529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28 353 (27 761–28 958)	1492 (452)
	Clearance (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080–0,094)	13,0 (5,6)
	Térfogat (V)	l/m ²	2,6 (2,6–2,7)	138 (60,9)

Analit	PK paraméterek	Egység	ONIVYDE pegyated liposomal infúzió mértani közép (95%-os CI) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Nem liposzómás irinotekán középérték (szórás) 125 mg/m ² (n = 99) ^c
	t _{1/2 eff.}	h	20,8 (19,4–22,3)	6,07 (1,19)
Össz-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 eff.}	h	40,9 (39,8–42,0)	11,7 (4,29)

SD = szórás (standard deviáció)

AUC = a plazmakoncentrációs görbe alatti terület (végtelenig extrapolálva az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió esetében és AUC_{24h}-ig a nem liposzómás irinotekán esetében)

C_{max} = maximális plazmakoncentráció

t_{1/2 eff.} = effektív felezési idő

^aA populációs farmakokinetikai elemzésből becsült értékek

^bN = 353: a populációs farmakokinetikai elemzésben szereplő összes alanyra vonatkozik

^cNyilvános szakirodalmi adatokból származó értékek [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91]

Eloszlás

A liposzómás irinotekán közvetlen mérése azt mutatja, hogy az irinotekán 95%-a bent marad a liposzómában a cirkuláció alatt. A nem liposzómás irinotekán nagy eloszlási térfogatot mutat (138 l/m²). 70 mg/m² ONIVYDE pegyated liposomal infúzió eloszlási térfogata 2,6 l/m² volt, ami arra utal, hogy az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió nagymértékben a vaszkuláris folyadékban marad.

A pegyated liposomal irinotekán kötődése a plazmafehérjékhez elhanyagolható (az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió össz-irinotekán tartalmának kevesebb, mint 0,44%-a). A nem liposzómás irinotekán plazmaferhéje-kötődése mérsékelt (30–68%), az SN-38 pedig nagymértékben kötődik a humán plazmafehérjékhez (kb. 95%).

Biotranszformáció

A liposzómából kikerülő irinotekán hasonló metabolikus útvonalat követ, mint amit a nem liposzómás irinotekánál megfigyeltek.

Az irinotekán az SN-38 aktív metabolittá történő átalakulását karboxilészteráz enzimek mediálják. *In vitro* vizsgálatok azt jelzik, hogy sem az irinotekán, sem az SN-38, sem egy további metabolit, az aminopentán karboxilsav (APC) nem gátolja a citokróm P-450 izoenzimeket. Ezután az SN-38 elsősorban az UDP-glükuronil-transzferáz 1A1 (UGT1A1) enzim által konjugálódik glükuronid metabolittá. Az UGT1A1 aktivitás csökkent mértékű azoknál, akiknél csökkent enzimaktivitáshoz vezető genetikai polimorfizmus, például UGT1A1*28 polimorfizmus áll fenn. Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzióval kezelt betegek populációs farmakokinetikai elemzésében, felhasználva egy olyan UGT1A1*28 genotipizálási teszteléses részhalmaz eredményeit, amelyben az elemzést korrigálták az UGT1A1*28 allélre homozigóta betegeknek adott alacsonyabb kezdődózisra, az ezen allélre homozigóta betegek (N = 14) és a nem homozigóta betegek (N = 244) össz-SN-38 átlagos egyensúlyi koncentrációja rendre 1,06, illetve 0,95 ng/ml volt.

Elimináció

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió és a nem liposzómás irinotekán humán szervezetből történő kiürülése még nem teljesen tisztázott.

A nem liposzómás irinotekán renális exkréciója 11–20%; az SN-38-é <1%; az SN-38 glükuronidé pedig 3%. A nem liposzómás irinotekán beadása után az irinotekán és metabolitjai (SN-38 és

SN-38 glükuronid) 48 órás kumulatív biliáris és renális exkréciója két beteg esetében 25% (100 mg/m²) és 50% (300 mg/m²) között volt.

Vesekárosodás

Nem végeztek külön farmakokinetikai vizsgálatot vesekárosodásban szenvedő betegek körében. Egy farmakokinetikai elemzésben a testfelületre történő korrekció után az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásnak nem volt hatása az össz-SN-38 expozíciójára. Az elemzésben szereplő betegek közül 68-nak volt közepesen súlyos vesekárosodása (CLcr 30–59 ml/perc), 147-nek volt enyhe vesekárosodása (CLcr 60–89 ml/perc), míg 135 betegnek normális volt a vesefunkciója (CLcr > 90 ml/perc). Súlyos vesekárosodásban szenvedő (CLcr < 30 ml/perc) betegek vonatkozóan nem állt rendelkezésre elég adat ahhoz, hogy fel lehessen mérni a farmakokinetikára kifejtett hatást (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Nem végeztek külön farmakokinetikai vizsgálatot májkárosodásban szenvedő betegek körében. Egy populációs farmakokinetikai elemzésben az 1–2 mg/dl (n = 19) kiindulási össz-bilirubin koncentrációjú betegeknél az össz-SN-38 átlagos dinamikus egyensúlyi koncentrációja 37%-kal magasabb volt (0,98 [95%-os CI: 0,94–1,02], ill. 1,29 [95%-os CI: 1,11–1,5] ng/ml) összehasonlítva azokkal a betegekkal, akiknek a kiindulási össz-bilirubin koncentrációja < 1 mg/dl volt (n = 329); ugyanakkor az emelkedett ALAT/ASAT koncentrációknak nem volt hatása az össz-SN-38 koncentrációkra. Nem áll rendelkezésre információ olyan betegekről, akiknél az összbilirubinszint meghaladta a normál tartomány felső határának 2-szeresét.

Egyéb különleges betegcsoportok

Életkor és nem

A 28 és 87 év közötti (köztük 11% 75 éves vagy idősebb) betegek populációs farmakokinetikai elemzése arra utal, hogy az életkornak nincs klinikailag jelentős hatása az irinotekán és az SN-38 expozíciójára.

196 férfi és 157 nőbeteg populációs farmakokinetikai elemzése arra utal, hogy a testfelületre történő korrekció után a nemnek nincs klinikailag jelentős hatása az irinotekán és az SN-38 expozíciójára.

Etnikum

A populációs farmakokinetikai elemzés arra utal, hogy az ázsiai betegeknél 56%-kal alacsonyabb az össz-irinotekán átlagos egyensúlyi koncentrációja (3,93 [95%-os CI: 3,68–4,2] és 1,74 [95%-os CI: 1,58–1,93] mg/l) és 8%-kal magasabb az össz-SN-38 átlagos egyensúlyi koncentrációja (0,97 [95%-os CI: 0,92–1,03] és 1,05 [95%-os CI: 0,98–1,11] ng/ml), mint a fehér bőrű betegeknél.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggések

353 beteg összesített elemzésében a magasabb plazma SN-38 C_{max}-értékhez a neutropenia előfordulásának magasabb valószínűsége társult, míg a magasabb plazma össz-irinotekán C_{max}-értékhez a hasmenés előfordulásának magasabb valószínűsége társult.

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió hatékonyságát bemutató klinikai vizsgálatban az össz-irinotekán és SN-38 magasabb plazmaexpozíciójához az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV kezelési karon hosszabb OS és PFS, valamint magasabb ORR (objektív válaszarány) társult.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt adagolású, egereken, patkányokon és kutyákon végzett dózistoxicitási vizsgálatokban a toxicitás a gastrointestinalis traktusban és a haematológiai rendszerben jelentkezett. A hatások súlyossága dóziszfüggő és reverzibilis volt. A megfigyelt mellékhatás nélküli szint

(NOAEL) patkányoknál és kutyáknál, 18 hétig 3 hetente 90 perces intravénás ONIVYDE pegyated liposomal infúzió után 155 mg/m² volt.

Kutyákkal végzett farmakológiai biztonságossági vizsgálatokban az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió nem fejtett ki hatást a kardiovaszkuláris, a haemodinamikai, az elektrokardiográfiás, illetve a respiratorikus paraméterekre egészen 18 mg/kg vagy 360 mg/m² dózissal. Patkányokkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban nem figyeltek meg olyan jelet, amely központi idegrendszeri toxicitásra utalt volna.

Genotoxikus és karcinogén potenciál

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzióval nem végeztek genotoxicitási vizsgálatokat. A nem liposzómás irinotekán és az SN-38 genotoxikus volt *in vitro* a kromoszóma-aberrációs tesztekben CHO-sejteken, valamint az egereken *in vivo* végzett micronucleus tesztben. Ugyanakkor az irinotekánnal végzett más vizsgálatokban az Ames-teszten a mutagén potenciál hiányát mutatták ki.

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzióval nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat. A nem liposzómás irinotekánnal 13 hétig hetente egyszer 150 mg/m² maximális dózissal kezelt patkányoknál nem jelentettek a kezeléssel összefüggő tumort a kezelés vége után 91 héttel. Ilyen feltételek mellett szignifikáns lineáris trend volt látható a dózis és az uterus tubaszögletének stromalis endometrialis polypjai és a stromalis endometrialis sarcomák együttes előfordulása között. A hatásmechanizmusa miatt az irinotekán potenciálisan karcinogénnek tekinthető.

Reprodukciós toxicitás

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzióval nem végeztek reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokat.

A nem liposzómás irinotekán teratogén volt patkányoknál és nyulaknál a humán terápiás dózissal alacsonyabb dózisokban. Patkányoknál a kezelt állatok utódai közül azok, amelyek külső rendellenességeket is mutattak, csökkent termékenységek voltak. A morfológiailag ép utódoknál ez nem volt tapasztalható. Vemhes patkányoknál csökkenést észleltek a placenta tömegében és a magzatok életképességében, továbbá növekedést láttak a viselkedési rendellenességekben.

A nem liposzómás irinotekán atrófiát okozott patkányok és kutyák hímivarszerveiben, napi többszöri 20 mg/kg és 0,4 mg/kg dózisok adása után. Ezek a hatások reverzibilisek voltak a kezelés elhagyása után.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Liposzómaképző lipidek

1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)

Koleszterin

N-(karbonil-metoxipolietilén glikol-2000)-1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfoetanolamin (MPEG-2000-DSPE)

Egyéb segédanyagok

Szacharóz-oktaszulfát

2-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il] etánszulfonsav (HEPES puffer)

Nátrium-klorid

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Hígítás után:

Kimutatták, hogy a hígított diszperziós infúzió 15°C – 25°C hőmérsékleten tárolva legfeljebb 6 órán át, illetve hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolva legfeljebb 24 órán át marad stabil kémiaiailag és fizikailag.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a hígított készítmény tárolási idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml koncentrátumot tartalmazó, I. típusú üvegből készült injekciós üveg, szürke klórbutil dugóval, alumínium zárral és lepattintható kupakkal.

Minden egyes csomag egy db injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió citotoxikus gyógyszer, alkalmazása során elővigyázatosság szükséges. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió előkészítése és beadása során védőkesztyű, védőszemüveg és védőruházat viselése javasolt. Ha az oldat a bőrre kerül, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha az oldat nyálkahártyára kerül, azt alaposan le kell öblíteni vízzel. Terhes szakszemélyzet nem készítheti elő és nem adhatja be az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót annak citotoxicitása miatt.

Az oldat előkészítése és beadása

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió 4,3 mg/ml koncentrációjú, steril, liposzómás diszperzió formájában kerül forgalomba, és beadás előtt fel kell hígítani egy legfeljebb 21-es méretű tüvel. A hígításhoz 5%-os glükóz oldatos injekciót vagy 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot kell használni, amivel az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió megfelelő adagját 500 ml végső térfogatra kell hígítani. A hígított oldatot óvatos megfordítással kell összekeverni. A hígított oldat átlátszó vagy enyhén fehéres, enyhén opálos, és látható szemcséktől mentes.

Először az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót kell beadni, utána az LV-t, majd végül az 5-FU-t. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót nem szabad bolus injekcióként vagy hígítatlan oldatként beadni.

Az infúzió előkészítése során aseptikus technikát kell alkalmazni. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió csak egyszeri alkalmazásra való.

Ügyelni kell az extravasatio elkerülésére, és ellenőrizni kell, hogy nem alakul-e ki gyulladás az infúzió beadásának helyén. Ha esetleg extravasatio történik, a beadás helyét 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal és/vagy steril vízzel át kell mosni, és jégelés is javasolt.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1130/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. október 14.

A forgalomba hozatali engedély utolsó megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA: 2021. július 16.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) érhető el.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Franciaország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz
Irinotekán

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Egy 10 ml-es injekciós üvegben lévő koncentrátum 43 mg irinotekán vízmentes szabad bázist tartalmaz (irinotekán-szukroszofátsóként, pegilált liposzómás formában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
DSPC
Koleszterin
MPEG-2000-DSPE
Szacharóz-oktaszulfát
HEPES puffer
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum diszperziós infúzióhoz.
43 mg/10 ml
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

A készítmény csak egyszeri alkalmazásra való.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítás után intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Az Onivyde pegylated liposomal infúzió (irinotekán) nem ekvivalens a nem liposzómás gyógyszerformákkal. Nem felcserélhető azokkal.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Citotoxikus: óvatosan kezelendő és különleges ártalmatlanítást igényel.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1130/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz
Irinotekán
Hígítás után intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

43 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz Pegilált liposzómás irinotekán

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer és hogyan hat?

Az ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz egy daganatellenes gyógyszer, melynek hatóanyaga az irinotekán. A hatóanyag apró lipid- (zsír-) részecskébe, úgynevezett liposzómákba van bezárva.

Az irinotekán a „topoizomeráz-gátlóknak” nevezett daganatellenes gyógyszerek csoportjába tartozik. Gátolja a topoizomeráz-I nevű enzimet, amely a sejtek DNS-ének osztódásában játszik szerepet. Ez a gátló hatás megakadályozza a sejtek sokszorozódását és növekedését, és végül a rákos sejtek elpusztulnak.

A liposzómáknak az a szerepe, hogy összegyűlnek a daganat belsejében, és lassan engedik ki magukból a hatóanyagot, így az hosszabb időn át képes hatni.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió?

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió felnőtt betegek olyan hasnyálmirigyrákjának a kezelésére szolgál, amely már áttétet adott, vagyis áttért a szervezetben más szervekre is (metasztatikus hasnyálmirigyrák), és amelyre korábban már kaptak gemcitabin hatóanyagú gyógyszeres kezelést. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió két másik daganatellenes gyógyszerrel, az 5-fluorouracillal és a leukovorinnal együttesen használatos.

Ha bármilyen kérdése van arról, hogy miként hat az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió, vagy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió alkalmazása előtt

Pontosan kövesse kezelőorvosa összes utasítását. A kezelőorvosa által adott utasítások eltérhetnek a jelen betegájékoztatóban leírt általános információktól.

Ne alkalmazza az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót:

- ha korábban súlyos allergiás reakció lépett fel Önnél az irinotekánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt beadják Önnek az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha valaha volt már bármilyen májbetegsége vagy sárgasága,
- ha valaha volt tüdőbetegsége, vagy korábban a vérképe javítására gyógyszert (kolóniastimuláló faktorokat) kapott, vagy sugárkezelésen esett át,
- ha más gyógyszereket is szed (lásd az „Egyéb gyógyszerek és az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió” című részt),
- ha oltást fog kapni, mivel számos oltást nem szabad beadni kemoterápia alatt,
- ha nátriumszegény étrenden van, mert ez a gyógyszer nátriumot tartalmaz.

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúziós kezelés alatt azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha az infúzió beadása alatt vagy röviddel utána hirtelen fullad, kipirul, megfájdul a feje, bőrkütiütést vagy csalánkiütést tapasztal (hirtelen megjelenő, viszkető kiütés a bőrön, duzzadt piros foltokkal), viszketést érez, duzzanat keletkezik a szeme körül, szorítást érez a mellkasában vagy a torkában,
- ha lázat, hidegrázást vagy fertőzésre utaló más tünetet tapasztal,
- ha hasmenése lesz, gyakori folyékony széklettel, amely 12–24 órányi kezelés után sem múlik el (lásd alább),
- ha légszomjat érez vagy köhögnie kell,
- ha a vérrögképződés következő tüneteinek valamelyikét észleli: az alsó végtag vagy a kar hirtelen fájdalma, duzzanata, hirtelen köhögési roham, mellkasi fájdalom vagy nehézlégzés.

Mi a teendő hasmenés esetén?

Amint először jelentkezik folyékony széklet, kezdjen el nagy mennyiségű folyadékot inni (pl. vizet, üdítőt, levest), hogy ne veszítsen túl sok folyadékot és só-t a szervezetéből. Haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, hogy ő megfelelő kezelést adhasson Önnek. Kezelőorvosa loperamid hatóanyagú gyógyszert adhat Önnek, amellyel megkezdheti az otthoni kezelést, de ezt a gyógyszert nem szabad 48 óránál tovább folyamatosan szedni. Ha a laza székletek nem szűnnek meg, forduljon kezelőorvosához.

Vérvizsgálatok és más orvosi kivizsgálások

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúziós kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa vérvizsgálatokat (és esetleg egyéb kivizsgálásokat) fog kérni, amelyek alapján meghatározza az Ön számára megfelelő kezdőadagot. A kezelés során további vérvételekre és egyéb vizsgálatokra is szükség lesz, hogy kezelőorvosa nyomon követhesse az Ön vérképét, illetve felmérje, hogyan reagál a szervezete a kezelésre. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa módosítja a gyógyszer adagolását, vagy a kezelést.

Gyermekek és serdülők

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió alkalmazása nem javasolt 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők számára.

Egyéb gyógyszerek és az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy szóljon kezelőorvosának, ha Ön korábban már kapott irinotekán hatóanyagú gyógyszert bármilyen formában.

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió nem használható más irinotekán hatóanyagú gyógyszerek helyett, mert a liposzómás változat másként működik, mint az, amelyik szabadon tartalmazza a hatóanyagot.

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, ha jelenleg vagy korábban kemoterápiában és/vagy sugárkezelésben részesült, vagy flucitozin-tartalmú gyógyszert kapott.

Az is nagyon fontos, hogy szóljon kezelőorvosának, ha Ön az alább felsorolt gyógyszerek valamelyikét is szedi, mert ezek csökkentik az irinotekán hatását:

- fenitoin, fenobarbitál vagy karbamazepin (a görcsrohamok és az elesések kezelésére használt gyógyszerek),
- rifampicin és rifabutin (a tuberkulózis kezelésére használt gyógyszerek),
- közönséges orbáncfű (a depresszió és a rossz hangulat kezelésére használt gyógynövénytartalmú gyógyszer).

Különösen fontos, hogy szóljon kezelőorvosának, ha Ön az alább felsorolt gyógyszerek valamelyikét is szedi, mert ezek fokozzák az irinotekán hatását:

- ketokonazol, itrakonazol vagy vorikonazol (gombás fertőzések kezelésére használt gyógyszerek),
- klaritromicin (bakteriális fertőzések kezelésére használt antibiotikum),
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, atazanavir (HIV fertőzés elleni gyógyszerek),
- regorafenib (bizonyos ráktípusok kezelésére használt gyógyszer),
- telaprevir (hepatitisz C típusú májbetegség kezelésére használt gyógyszer),
- nefazodon (depresszió és rossz hangulat kezelésére használt gyógyszer),
- gemfibrozil (a vérben lévő magas zsírszint kezelésére használt gyógyszer).

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Amíg ONIVYDE pegyated liposomal infúziós kezelésben részesül, ne egyen grépfrútot és ne igyon grépfrútlét, mert ezek túlságosan felerősíthetik az irinotekán hatását.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Nem kaphat ONIVYDE pegyated liposomal infúziót, ha terhes, mert ez a gyógyszer kárt okozhat a babának. Ha Ön terhes vagy ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, beszéljen kezelőorvosával. Ha gyermeket szeretne, kérjen tanácsot kezelőorvosától. Ha ONIVYDE pegyated liposomal infúziós kezelést kap, akkor az utolsó adag után még egy hónapig nem szabad szoptatni.

A kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával a lehetséges kockázatokról és azokról a lehetőségekről, amelyekkel megőrizheti annak lehetőségét, hogy gyermeke születhessen.

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúziós kezelés alatt és utána még hét hónapig hatékony, és Önnek megfelelő fogamzásgátlási módszert kell alkalmaznia, nehogy teherbe essen ezen időszak alatt. Férfiaknak az ONIVYDE pegyated liposomal infúziós kezelés alatt és utána még 4 hónapig gumióvszert kell használniuk.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön szoptat. Nem kaphat ONIVYDE pegyated liposomal infúziót, ha szoptat, mert ez kárt okozhat a babának.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit (mert az ONIVYDE pegyated liposomal infúziós kezeléstől álmos vagy kimerült lehet, illetve szédülhet). Ha álmosnak vagy kimerültnek érzi magát, illetve ha szédül, nem szabad járművet vezetnie, gépeket használnia vagy olyan feladatot végeznie, amely teljes figyelmet igényel.

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió nátriumot tartalmaz

A gyógyszer 3,31 mg nátriumot (ami a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami a felnőtteknek ajánlott maximálisan 2 g napi nátriumbevitel 1,65%-a.

3. Hogyan kell alkalmazni az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót?

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót csak olyan egészségügyi szakember adhatja be, aki képzett a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában. Pontosan kövesse kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember összes utasítását.

Kezelőorvosa dönt az Önnek beadandó adagokról.

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót cseppinfúzió formájában, alkalmanként egy adagban, 90 perc alatt adják be az Ön egyik vénájába. Miután megkapta az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót, két másik gyógyszert is kapni fog: leukovorint és 5-fluorouracilt. A kezelést kéthetente megismétlik.

Bizonyos esetekben kisebb adagokra vagy a kezelések között hosszabb szünetekre van szükség.

Az infúzió előtt valószínűleg kapni fog valamilyen gyógyszert hányinger és hányás ellen. Ha az ONIVYDE pegyated liposomal infúzióval végzett előző kezelések alkalmával izzadást, hasi görcsöket vagy fokozott nyáltermelést tapasztalt, hamar jelentkező gyakori és folyékony székletekkel együtt, akkor további gyógyszereket is kaphat az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió beadása előtt, hogy a következő kezelési ciklusokban megakadályozzák vagy enyhítsék ezeket a mellékhatásokat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Fontos tudnia, hogy milyen mellékhatások jelentkezhetnek.

A mellékhatások enyhítésére a kezelőorvosa felírhat további gyógyszereket.

Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha Önnél a következő súlyos mellékhatások bármelyike jelentkezik:

- ha az infúzió beadása alatt vagy röviddel utána vizenyős duzzanatot észlel a bőre alatt (angioödéma), vagy súlyos allergiás tüneteket észlel, például hirtelen fullad, kipirul, hányingere lesz, megfájdul a feje, bőrkiütést vagy csalánkiütést tapasztal (hirtelen megjelenő, viszkető kiütés a bőrön, duzzadt piros foltokkal), viszketést érez, duzzanat keletkezik a szeme körül, szorítást érez a mellkasában vagy a torkában. A súlyos allergiás reakciók életveszélyesek lehetnek. Ilyenkor szükségessé válhat az infúziós kezelés leállítása, a beteg kezelése és a mellékhatások alakulásának nyomonkövetése,

- ha belázasodik, hidegrázása van, vagy fertőzésre utaló más tünete jelentkezik (ugyanis ez azonnali kezelést igényelhet),
- ha súlyos, tartós hasmenése van (híg és gyakori székletek) – lásd 2. pont.

A következő egyéb mellékhatások fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia és leukopénia), alacsony vörösvértestszám (vérszegénység)
- a vérlemezkék alacsony száma (trombocitopénia)
- hasmenés (laza vagy vizes, gyakori székletek)
- hányinger és hányás
- gyomortáji vagy hasi fájdalom
- szájfekély
- fogyás
- étvágycsökkenés
- a testfolyadék csökkenése (dehidráció vagy kiszáradás)
- alacsony elektrolitszintek a szervezetben (pl. kálium, magnézium)
- szokatlan hajhullás
- fáradtság
- szédülés
- duzzanat és folyadékgyülem a lágyrészekben (végtagi ödéma vagy vizenyő)
- a tápcsatornát bélelő nyálkahártya kisebbedése és duzzanata (nyálkahártya-gyulladás)
- láz
- általános gyengeség.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hidegrázás
- fertőzések, például gombás fertőzések a szájban (orális kandidiázis), alacsony fehérvérsejtszámmal kísért láz (lázos neutropénia), a gyógyszer vénába történő beadásához kapcsolódó fertőzések
- a gyomor és a belek gyulladása (gasztroenteritisz vagy gyomor- és bélhurut)
- az egész szervezetre kiterjedő gyulladás, amelyet fertőzés okoz (szepszis vagy vérmérgezés)
- az egész szervezetre kiterjedő gyulladás életveszélyes szövődménye (szeptikus sokk)
- tüdőgyulladás (pneumonia)
- a fehérvérsejtek egyik altípusának, a nyiroksejteknek az alacsony száma (limfopénia); a limfocitáknak az immunrendszer működésében van fontos szerepük
- bizonyos elektrolitszintek csökkenése a szervezetben (pl. foszfát, nátrium)
- alacsony vércukorszint (hipoglikémia)
- álmatlanság
- rossz íz a szájban
- kolínerg szindrómának nevezett tünetegyüttes: izzadás, fokozott nyálképződés és hasi görcsök
- alacsony vérnyomás
- vérrög kialakulása egy mélyvénában (mélyvénás trombózis), a tüdőartériának vagy a tüdőartéria egyik oldalágának elzáródása (tüdőembólia), vagy vérrög okozta elzáródás más helyen a véráramban (embólia)
- a beszédhang megváltozása, rekedt vagy kifejezetten suttogó hang
- légszomj
- bélgyulladás
- aranyér
- a májenzimek (GPT vagy GOT) szintjének emelkedése a vérvizsgálati eredményekben
- a bilirubinszint emelkedése májfunkcióval kapcsolatos más laboreredményekben (a bilirubin egy narancssárga-sárga festékanyag, amely a vörösvértestek normális lebomlásának bomlásterméke)
- emelkedés a véralvadással kapcsolatos laboreredményekben (emelkedett INR)
- kórosan alacsony albuminszint (az albumin a szervezetben lévő fontos fehérje)
- viszketés

- hirtelen kialakuló veseproblémák, amelyek a vesefunkció hirtelen romlásához vagy elvesztéséhez vezethetnek
- az infúzióra adott kóros reakció, például fulladás, kipirulás, fejfájás, szorító érzés a mellkasban vagy a torokban
- rendellenes folyadékgyülem a szervezetben, ami az érintett szövetek duzzanatát okozza (ödéma vagy vizenyő).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- az egész szervezetre kiterjedő gyulladás, amelyet az epehólyag és az epevezetékek fertőzése okoz (epeúti szepszis)
- allergiás reakció az ONIVYDE pegylyated liposomal infúzióra (a hatóanyagra vagy valamelyik segédanyagra)
- a testszövetek oxigénellátásának csökkenése
- nyelőcsőgyulladás
- trombózis, vagyis vérrög kialakulása vagy jelenléte egy érben (vénában vagy artériában)
- a végbél (a vastagbél utolsó szakasza) nyálkahártya gyulladása
- csalánkiütés
- bőrkiütések
- egy bizonyos fajta bőrkiütés, amelynél dudorokkal borított, lapos, piros területek jelennek meg a bőrön (makulo-papulózis kiütés)
- a körömlemezek színének megváltozása.

Ismeretlen (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a bőr kivörösödése.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti **az V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az ONIVYDE pegylyated liposomal infúziót tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Miután a koncentrátumot felhígították 5%-os glükóz oldatos injekcióval vagy 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal, az oldatot a lehető leghamarabb fel kell használni, szobahőmérsékleten (15°C – 25°C) legfeljebb 6 órán át tárolható. A felhígított diszperziós infúzió a felhasználás előtt hűtőszekrényben (2°C – 8°C) legfeljebb 24 órán át tárolható. Fénytől védeni kell, és nem szabad fagyasztani.

Ezt a gyógyszert ne dobja a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az ONIVYDE pegyated liposomal 4,3 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz?

- A készítmény hatóanyaga az irinotekán. Egy 10 ml-es injekciós üvegben lévő koncentrátum 43 mg irinotekán vízmentes szabad bázist tartalmaz (irinotekán-szukrozofátsóként, pegilált liposzómás formában).
- Egyéb összetevők: 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC); koleszterin, N-(karbonil-metoxipolietilén glikol-2000)-1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfoetanolamin (MPEG-2000-DSPE); szacharóz-oktaszulfát; 2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-yl] etánszulfonsav (HEPES puffer); nátrium-klorid és injekcióhoz való víz. Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió nátriumot tartalmaz, ezért ha nátriumszegény étrenden van, olvassa el a 2. pontot.

Milyen az ONIVYDE pegyated liposomal 4,3 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A készítmény fehér vagy enyhén sárgás, átlátszatlan, izotóniás liposzómás diszperzió, amely injekciós üvegben kerül forgalomba.

Minden egyes csomagban egy injekciós üveg található, benne 10 ml koncentrátummal.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

Gyártó

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) érhető el.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**Hogyan kell az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót előkészíteni és beadni?**

- Az ONIVYDE pegylated liposomal koncentrátum diszperziós infúzióhoz 4,3 mg/ml koncentrációjú, steril, liposzómás diszperzió formájában kerül forgalomba, és beadás előtt fel kell hígítani egy legfeljebb 21-es méretű tűvel. A hígításhoz 5%-os glükóz oldatos injekciót vagy 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot kell használni,

amivel az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió megfelelő adagját 500 ml végső térfogatra kell hígítani. A hígított oldatot óvatos fejjel lefelé fordítással kell összekeverni.

- Először az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót kell beadni, utána a leukovorint, majd végül az 5-fluorouracilt. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót nem szabad bolus injekcióként vagy hígítatlan oldatként beadni.
- Az infúzió előkészítése során aseptikus technikát kell alkalmazni. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió csak egyszeri alkalmazásra való.
- Mikrobiológiai szempontból a terméket a hígítás után a lehető leghamarabb fel kell használni. A hígított diszperziós infúzió a felhasználás előtt szobahőmérsékleten (15°C – 25°C) tárolva legfeljebb 6 órán át, illetve hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolva legfeljebb 24 órán át tartható el. Fénytől védeni kell, és nem szabad fagyasztani.
- Ügyelni kell az extravasatio elkerülésére, és ellenőrizni kell, hogy nem alakul-e ki gyulladás az infúzió beadásának helyén. Ha esetleg extravasatio történik, a beadás helyét 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal és/vagy steril vízzel át kell mosni, és jegelés is javasolt.

Hogyan kell az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót kezelni és ártalmatlanítani?

- Az ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz citotoxikus gyógyszer, alkalmazása során elővigyázatosság szükséges. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió előkészítése és beadása során védőkesztyű, védőszemüveg és védőruházat viselése javasolt. Ha az oldat a bőrre kerül, a bőrt azonnal és alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha az oldat nyálkahártyára kerül, azt alaposan le kell öblíteni vízzel. Terhes szak személyzet nem készítheti elő és nem adhatja be az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót annak citotoxicitása miatt.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az irinotekán liposzómás formájára vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(eke)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A túlérzékenységi reakciókról rendelkezésre álló adatok alapján: az angioödéma és anafilaxiás/anafilaktoid reakciók, valamint bőrreakciók (kiütés, urticaria, erythema és pruritus), tekintetében a klinikai vizsgálatokból, a szakirodalomból, a spontán bejelentésekből származó adatok, továbbá a valószínű hatásmechanizmus alapján a PRAC úgy véli, hogy az irinotekán (liposzómás gyógyszerforma) és az ilyen reakciók közötti ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az irinotekánt (liposzómás gyógyszerforma) tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Figyelembe véve, a flucitozinnal, mint az 5-fluorouracil prodrugjával létrejövő gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokra vonatkozó, szakirodalomból származó rendelkezésre álló adatokat, továbbá a valószínű hatásmechanizmust, a PRAC úgy véli, hogy az irinotekán (liposzómás készítmények) és a flucitozin közötti kölcsönhatás legalábbis ésszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az irinotekánt (liposzómás gyógyszerforma) tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az irinotekán liposzómás gyógyszerformájára vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a irinotekánt (liposzómás gyógyszerforma) tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.