

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunjett wieħed ta' 10 mL ta' koncentrat fih 43 mg bażi ħielsa anidra ta' irinotecan (bħala melh ta' irinotecan sucrosolate f' formulazzjoni lipożomali pegolata).

Millilitru wieħed ta' koncentrat fih 4.3 mg bażi ħielsa anidra ta' irinotecan (bħala melh ta' irinotecan sucrosolate f' formulazzjoni lipożomali pegolata).

Eċċipjent b'effett magħruf:

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Pożoloġija

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

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

Premedikazzjoni

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

Aġġustament tad-doża

Il-modifikazzjonijiet kollha tad-doża għandhom ikunu bbażati fuq l-aġar tossiċità ta' qabel. Id-doża LV ma teħtieġx aġġustament. Għat-tossiċitajiet ta' Grad 1 u 2 m'hemm l-ebda modifikazzjoni fid-doża rakkomandata. Aġġustamenti fid-doża, kif murija fil-qosor f'Tabella 1 u Tabella 2, huma rakkomandati biex timmaniġġja tossiċitajiet ta' Grad 3 jew 4 marbuta ma' ONIVYDE pegylated liposomal.

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

Pazjenti magħrufa li huma omozigoti għal UGT1A1*28 u mingħajr tossiċitajiet relatati mal-medicina matul l-ewwel ċiklu tat-terapija (doża mnaqqsa ta' 50 mg/m²) jista' jkollhom id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal miżjuda għad-doża totali ta' 70 mg/m² f'ċikli sussegwenti bbażati fuq it-tolleranza tal-pazjenti individwali.

Tabella 1: Modifikazzjonijiet rakkomandati tad-doża għal ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV għal tossiċitajiet ta' Grad 3-4 għal pazjenti mhumiex omozigoti għal UGT1A1*28

Grad ta' tossiċità (valur) skont NCI CTCAE v 4.0¹	Aġġustament ta' ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (għal pazjenti mhux omozigoti għal UGT1A1*28)	
Tossiċitajiet ematoloġiċi		
<u>Newtropenija</u>	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm l-għadd assolut tan-newtrofili jkun $\geq 1,500$ ċellula/mm ³	
Grad 3 jew Grade 4 (< 1,000 ċellula/mm³) jew <u>deni newtropeniku</u>	<i>L-ewwel okkorrenza</i>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 50 mg/m ² Naqqas id-doża ta' 5-FU b'25% (1,800 mg/m ²).
	<i>It-tieni okkorrenza</i>	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 43 mg/m ² Naqqas id-doża ta' 5-FU b'25% addizzjonali (1,350 mg/m ²).
	<i>It-tielet okkorrenza</i>	Waqqaf il-kura
<u>Tromboċitopenija</u> <u>Lewkopenija</u>	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm l-għadd tal-plejtlits ikun $\geq 100,000$ plejtlit/mm ³ Modifikazzjonijiet fid-doża għal lewkopenija u tromboċitopenija huma bbażati fuq gradazzjoni ta' tossiċità NCI CTCAE u huma l-istess bħal dawk rakkomandata għal newtropenija hawn fuq.	
Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi²		
<u>Dijarea</u>	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm id-dijarea ttrissolvi għal \leq Grad 1 (2-3 darbiet ta' ppurgar/kuljum aktar mill-frekwenza ta' qabel il-kura).	
Grad 2	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm id-dijarea ttrissolvi għal \leq Grad 1 (2-3 darbiet ta' ppurgar/kuljum aktar mill-frekwenza ta' qabel il-kura).	

Grad ta' tossicità (valur) skont NCI CTCAE v 4.0¹	Aġġustament ta' ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (għal pazjenti mhux omoġiżużi għal UGT1A1*28)	
Grad 3 jew 4	L-ewwel okkorrenza	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 50 mg/m ² Naqqas id-doża ta' 5-FU b'25% (1,800 mg/m ²)
	It-tieni okkorrenza	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 43 mg/m ² Naqqas id-doża ta' 5 FU b'25% addizzjonali (1,350 mg/m ²)
	It-tielet okkorrenza	Waqqaf il-kura
<u>Dardir/rimettar</u>	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm id-dardir/rimettar jirrisolvi għal ≤ Grad 1 jew għal-linja bażi	
Grad 3 jew 4 (minkejja t-terapija antiemetika)	L-ewwel okkorrenza	Ottimizza t-terapija antiemetika Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 50 mg/m ²
	It-tieni okkorrenza	Ottimizza t-terapija antiemetika Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 43 mg/m ²
	It-tielet okkorrenza	Waqqaf il-kura
<u>Tossiċitajiet tal-fwied, tal-kliwi, respiratorji jew oħrajn²</u> Grad 3 jew 4	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm ir-reazzjoni avversa tirisolvi għal ≤ Grad 1	
	L-ewwel okkorrenza	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 50 mg/m ² Naqqas id-doża ta' 5-FU b'25% (1,800 mg/m ²)
	It-tieni okkorrenza	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 43 mg/m ² Naqqas id-doża ta' 5 FU b'25% addizzjonali (1,350 mg/m ²)
	It-tielet okkorrenza	Waqqaf il-kura
Reazzjoni anafilattika	L-ewwel okkorrenza	Waqqaf il-kura

¹ NCI CTCAE v 4.0 = (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer dwar Terminoloġija Komuni għal Reazzjonijiet Avversi, verżjoni 4.0

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

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

Grad ta' tossiċità (valur) skont NCI CTCAE v 4.0¹	Aġġustament ta' ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (għal pazjenti li huma omożiġużi għal UGT1A1*28 mingħajr zieda³ preċedenti għal 70 mg/m²)	
Reazzjonijiet avversi² Grad 3 jew 4	M'għandux jinbeda ċiklu ġdid ta' terapija sakemm l-avveniment avvers jitjieb għal ≤ Grad 1.	
	L-ewwel okkorrenza	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 43 mg/m ² Modifikazzjoni fid-doża ta' 5-FU l-istess bħal f'Tabella 1
	It-tieni okkorrenza	Naqqas id-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 35 mg/m ² Modifikazzjoni fid-doża ta' 5-FU l-istess bħal f'Tabella 1
	It-tielet okkorrenza	Waqqaf il-kura

¹ NCI CTCAE v 4.0 = Kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer dwar Terminoloġija Komuni għal Reazzjonijiet Avversi, verżjoni 4.0

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

³ F'każ ta' zieda fid-doża ta' ONIVYDE pegylated liposomal għal 70 mg/m² jekk dan kien ittollerat f'ċikli sussegwenti, il-modifiki fid-doża rakkomandata għandhom isegwu lil Tabella 1

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

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

Indeboliment tal-kliwi

Ma twettaq l-ebda studju ddedikat dwar l-indeboliment tal-kliwi b'ONIVYDE pegylated liposomal. L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-kliwi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). ONIVYDE pegylated liposomal mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (CLcr < 30 mL/min).

Anzjani

Wiehed u erbgħin fil-mija (41 %) tal-pazjenti kkurati b'ONIVYDE pegylated liposomal fil-programm kliniku kellhom ≥ 65 sena. Mhux irrakkomandat aġġustament fid-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel taġġi l-prodott mediċinali
ONIVYDE pegylated liposomal huwa prodott mediċinali ċitotossiku. Huwa rakkomandat l-użu ta' ingwanti, nuċċali u lbies protettivi meta ONIVYDE pegylated liposomal jiġi mmaniġġjat jew amministrat. Nisa tqal li jkunu parti mill-istaff m'għandhomx jimmaniġġjaw ONIVYDE pegylated liposomal.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

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

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

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

Majelosoppressjoni/newtropenija

Waqt il-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal huwa rakkomandat monitoraġġ tal-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-dem. Il-pazjenti għandhom ikunu konxji mir-riskju ta' newtropenija u tas-sinifikat tad-deni. Il-ħin medjan għan-nadir għal newtropenija ta' \geq Grad 3 huwa ta' 23 (medda 8-104) ġurnata wara l-ewwel doża ta' kura b'ONIVYDE pegylated liposomal. Newtropenija bid-deni (temperatura tal-ġisem ta' $> 38^{\circ}\text{C}$ u għadd tan-newtrofili ta' ≤ 1000 ċelluli/mm³) għandha tiġi kkurata b'urgenza fl-isptar b'antibijotiċi bi spettru wiesa' ġol-vini. ONIVYDE pegylated liposomal għandu jitwaqqaf jekk jitfaċċa deni newtropeniku jew jekk l-għadd assolut tan-newtrofili jaqa' taħt 1,500 ċellula/mm³. Sepsis b'deni newtropeniku u xokk settiku konsegwenti b'eżitu fatali ġew osservati f'pazjenti b'adenokarcinoma pankreatika metastatika kkurati b'ONIVYDE pegylated liposomal.

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

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

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

Meta mqabbla ma' pazjenti Kawkasi, il-pazjenti Azjatiċi għandhom riskju akbar li jkollhom newtropenija severa u bid-deni wara l-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

Effetti immunosoppressivi u tilqim

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

Interazzjonijiet ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4

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

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

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

ONIVYDE pegylated liposomal m'għandux jingħata ma' inibituri qawwija ta' UGT1A (eż. atazanavir, gemfibrozil, indinavir) hlief jekk ma jkun hemm l-ebda alternattiva terapewtika.

Dijarea

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

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

Hekk kif isseħħ l-ewwel ippurgar maħlul, il-pazjent għandu jibda jixrob ammonti kbar ta' likwidu li jkun fih l-elettroliti. Il-pazjenti għandu jkollhom loperamide (jew ekwivalenti) disponibbli fil-pront biex jibdeu il-kura għal dijarea li ddum ma sseħħ. Loperamide għandu jinbeda fl-ewwel okkorrenza ta' ppurgar iffurmat ħażin jew maħlul jew, fl-iktar bidu bikri ta' ppurgar li jkun iktar frekwenti min-normali. Loperamide għandu jingħata sakemm il-pazjent ikun mingħajr dijarea għal mill-inqas 12-il siegħa.

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

Il-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal għandha tiġi ttardjata sakemm id-dijarea titjeb għal \leq Grad 1 (2-3 ippurgar/jum aktar mill-frekwenza qabel il-kura). ONIVYDE pegylated liposomal m'għandux jingħata lil pazjenti b'ostruzzjoni fl-imsaren, u mard kroniku infjammatorju tal-imsaren, sakemm jiġu rizolti.

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

Reazzjonijiet kolinerġiċi

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

Infużjoni akuta u reazzjonijiet relatati

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

jseħħu. ONIVYDE pegylated liposomal għandu jitwaqqaf fil-każ ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva severi.

Proċedura ta' Whipple minn qabel

Il-pazjenti b'passat tal-proċedura ta' Whipple għandhom riskju oġġla ta' infezzjonijiet serji wara li jieħdu ONIVYDE pegylated liposomal flimkien ma' 5-FU u leucovorin (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' infezzjonijiet.

Disturbi vaskulari

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

Tossicità pulmonari

Seħħew avvenimenti bħall-Marda Interstizjali tal-Pulmun (ILD) li wasslu għal imwiet f'pazjenti li kienu qed jirċievu irinotecan mhux lipożomali. Ma ġie rrapportat l-ebda każ ta' mard bħal ILD bit-terapija b'ONIVYDE pegylated liposomal fi studji kliniċi. Fatturi ta' riskju jinkludu marda tal-pulmun eżistenti minn qabel, l-użu ta' prodotti mediċinali pnevmotossiċi, fatturi li jstimulaw il-kolonji, jew li tkun ġiet riċevuta qabel terapija ta' radjazzjoni. Il-pazjenti b'fatturi ta' riskju għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sintomi respiratorji qabel u waqt it-terapija b'ONIVYDE pegylated liposomal. Ġie osservat disinn retikulonodulari fuq X-rays tas-sider f'perċentwal żgħir ta' pazjenti rreġistrati fi studju kliniku b'irinotecan. Qtuġġ ta' nifs ġdid jew progressiv, sogħla, u deni għandhom iwasslu għall-interruzzjoni tal-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal, sakemm issir evalwazzjoni dijanjostika. ONIVYDE pegylated liposomal għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'dijanjosji kkonfermata ta' ILD.

Indeboliment tal-fwied

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

Indeboliment tal-kliwi

L-użu ta' ONIVYDE pegylated liposomal f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sinifikanti ma ġiex stabbilit (ara sezzjoni 5.2).

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

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

Eċċipienti

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

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

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

Interazzjoni li taffettwa l-użu ta' ONIVYDE pegylated liposomal

Indutturi qawwija ta' CYP3A4

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

Inibituri qawwija ta' CYP3A4 u inibituri ta' UGT1A1

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

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

Agenti antineoplastiċi (inkluż flucytosine bħala promediċina għal 5-fluorouracil)

Effetti avversi ta' irinotecan, bħal majelosoppressjoni, jistgħu jiġu aggravati minn agenti antineoplastiċi ohra li għandhom profil ta' effett avvers simili.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

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

Tqala

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

Treddigh

Mhux magħruf jekk ONIVYDE pegylated liposomal jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minħabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji ta' ONIVYDE pegylated liposomal fi

trabi li jkunu qed jitreddgħu, ONIVYDE pegylated liposomal hu kontra-indikat waqt it-treddgħ (ara sezzjoni 4.3). Il-pazjenti m'għandhomx iredgħu sa xahar wara l-aħħar doża.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil ta' sigurtà huwa bbażat fuq l-istudju kliniku NAPOLI-1. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin, li huma kkunsidrati bħala possibbilment jew probabbilment relatati mal-għoti ta' ONIVYDE pegylated liposomal, ġew irrappurtati f' 264 pazjent b'adenokarċinoma metastatika tal-frixa, 147 minnhom irċiew il-monoterapija b'ONIVYDE pegylated liposomal (100 mg/m²) u 117 irċiew ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m²) flimkien ma' 5-FU/LV.

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

Ir-rati tar-reazzjonijiet avversi li wasslu għall-waqfien permanenti tal-kura kienu 11% għall-parti tal-istudju dwar ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV u 12% għall-parti tal-istudju dwar il-monoterapija.

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti f'din is-sezzjoni huma derivati minn *data* ta' studju u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' Onivyde Pegylated Liposomal.

Ir-reazzjonijiet avversi li jistgħu jseħħu waqt il-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal qed jintwerew fil-qosor hawn taħt u huma pprezentati skont il-klassi tal-organi tas-sistema u l-kategorija tal-frekwenza (Tabella 3). Fi hdan kull sistema tal-klassifika tal-organi u l-kategorija tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom. Il-kategoriji tal-frekwenzi użati għar-reazzjonijiet avversi huma: komuni hafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000) *u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi rrappurtati bit-terapija b'ONIVYDE pegylated liposomal

Sistema tal-Klassifika tal- Organi MedDRA	Frekwenza tar-reazzjoni avversa*
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	<i>Komuni:</i> Xokk settiku, Sepsis, Pulmonite, Newtropenija bid-deni, Gastroenterite, Kandidjasi orali <i>Mhux komuni:</i> Sepsis biljari
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<i>Komuni hafna:</i> Newtropenija, Lewkopenija, Anemija, Tromboċitopenija <i>Komuni:</i> Limfopenija

Sistema tal-Klassifika tal- Organi MedDRA	Frekwenza tar-reazzjoni avversa*
Disturbi fis-sistema immuni	<i>Mhux komuni:</i> Sensittività eċċessiva <i>Mhux magħruf:</i> Reazzjoni anafilattika/anafilattojde, Anġioedima
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<i>Komuni hafna:</i> Ipokalemija, Ipomanjesemija, Deidratazzjoni, Tnaqqis fl-aptit <i>Komuni:</i> Ipoqliċemija, Iponatremija, Ipofofosfatemja
Disturbi psikjatriċi	<i>Komuni:</i> Nuqqas ta' rqaq
Disturbi fis-sistema nervuża	<i>Komuni hafna:</i> Sturdament <i>Komuni:</i> Sindromu Kolinerġiku, Tibdil fis-sens tat-toghma
Disturbi fil-qalb	<i>Komuni:</i> Pressjoni baxxa
Disturbi vaskulari	<i>Komuni:</i> Emboliżmu pulmonarji, Emboliżmu, Trombozi tal-vini profondi <i>Mhux komuni:</i> Trombozi
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<i>Komuni:</i> Qtuġh ta' nifs, Disfonija <i>Mhux komuni:</i> Ipossija
Disturbi gastro-intestinali	<i>Komuni hafna:</i> Dijarea, Rimettar, Dardir, Uġiġh fl-addome, Stomatite <i>Komuni:</i> Kolite, Murliti <i>Mhux komuni:</i> Esofagite, Proktite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<i>Komuni:</i> Ipoalbuminemia
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	<i>Komuni hafna:</i> Alopeċija <i>Komuni:</i> Prurite <i>Mhux komuni:</i> Urtikarja, Raxx, Raxx makulopapulari, Tibdil fil-kulur tad-dwiefer <i>Mhux magħruf:</i> Eritema
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	<i>Komuni:</i> Insuffiċjenza akuta tal-kliewi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<i>Komuni hafna:</i> Deni, Edema periferali, Infjammazzjoni mukuża, Gheja, Astenja <i>Komuni:</i> Reazzjoni relatata mal-infużjoni, Edima
Investigazzjonijiet	<i>Komuni hafna:</i> Nuqqas fil-piż <i>Komuni:</i> Żieda fil-bilirubina, Żieda f' alanine aminotransferase, Żieda fl-aspartate aminotransferase, Żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu osservati fl-istudju kliniku NAPOLI-1

Majelosoppressjoni

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

Newtropsenja/lewropsenja

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

Trombocitopenja

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

Anemija

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

Insuffiċjenza akuta tal-kliwi

Indeboliment tal-kliwi u insuffiċjenza akuta tal-kliwi ġew identifikati, b'mod generali f'pazjenti li jkollhom il-volum eżawrit minħabba d-dardir/rimettar u/jew dijarea. Ġiet irrappurata insuffiċjenza akuta tal-kliwi f'6 minn 117-il pazjent (5.1%) fil-parti tal-istudju dwar ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, 10 minn 147 (6.8%) fil-parti tal-istudju dwar il-monoterapja b'ONIVYDE pegylated liposomal u 6 minn 134 pazjent (4.5%) fil-parti tal-istudju dwar 5-FU/LV.

Dijarea u reazzjonijiet avversi relatati

Id-dijarea hija reazzjoni avversa komuni hafna li twassal għal kolite, ileus, gastroenterite, għeja, deidratazzjoni, telf fil-piż, tossiċitajiet renali, iponatremija, u ipokalemija. Ġew identifikati indeboliment tal-kliwi u insuffiċjenza akuta tal-kliwi, normalment f'pazjenti li jitnaqqsilhom il-volum minħabba rimettar sever u/jew dijarea. Fl-istudju kliniku, seħhet dijarea ta' Grad 3 jew ta' Grad 4 fi 15 minn 117-il pazjent (12.8%) li rċiew ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV. Għall-pazjenti li fihom id-dijarea li damet ma seħhet, il-hin medjan għall-bidu tad-dijarea li seħhet tard kien ta' 8 ijiem mid-doża preċedenti ta' ONIVYDE pegylated liposomal. Dijarea li tibda kmieni, li tipikament tidher ≤ 24 siegħa wara l-għoti tad-doża, tista' sseħh u normalment din tkun temporanja. Dijarea li tibda kmieni tista' tkun akkumpanjata minn sintomi kolinerġiċi li jistgħu jinkludu rinite, salivazzjoni miżjuda, fwawar, dijaforesi, bradikardija, mijozi u iperperistalsi li jistgħu jikkaġunaw brim addominali. Fl-istudju kliniku, il-bidu ta' dijarea bikrija seħh f'35 pazjent (29,9%) u avvenimenti kolinerġiċi seħhew f'4 pazjenti (3.4%) li kienu qed jirċiewu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Waqqaf ONIVYDE pegylated liposomal għal dijarea ta' Grad 2-4 u ibda l-kura għad-dijarea. Wara l-irkupru għal dijarea ta' Grad 1, kompli ONIVYDE pegylated liposomal b'doża mnaqqsa (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjoni relatata mal-infużjoni

Ġew irrappurati reazzjonijiet għall-infużjoni akuti fi 8 minn 117-il pazjent (6.8%) fil-parti tal-istudju dwar ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, 3 minn 147 (2.0%) fil-parti tal-istudju dwar tal-monoterapja b'ONIVYDE pegylated liposomal, u 8 minn 134 pazjent (6.0%) fil-parti tal-istudju dwar 5-FU/LV.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Anzjani

B'kollox, ma ġew irrappurtati l-ebda differenzi kliniċi maġġuri fis-sigurtà jew l-effikaċja bejn pazjenti li kellhom ≥ 65 sena u pazjenti li kellhom < 65 sena, għalkemm frekwenza oġhla ta' twaqqif (14.8% vs 7.9%) ġiet osservata fil-grupp ta' qabel ikkurat b'ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV fl-istudju NAPOLI-1, u f'xi każijiet, ir-reazzjonijiet avversi ma fiqux. Reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew oġhla u dawk li żviluppaw mill-kura, kienu aktar frekwenti f'pazjenti li kellhom < 65 sena (84.1% u 50.8%) meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom ≥ 65 sena (68.5% u 44.4%). Bil-maqlub, pazjenti ta' > 75 sena (n=12) kellhom reazzjonijiet avversi serji, dewmien tad-doża, tnaqqis fid-doża u t-twaqqif tad-doża, b'mod aktar frekwenti meta mqabbla ma' pazjenti ta' ≤ 75 sena (n=105) meta kienu kkurati b'ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV fi studju dwar adenokarċinoma pankreatika.

Il-popolazzjoni Ażjatika

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

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

Pazjenti li kellhom il-proċedura Whipple minn qabel

Fl-istudju kliniku li jevalwa ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, il-pazjenti li kellhom proċedura Whipple minn qabel kellhom riskju oġhla għal infezzjonijiet serji wara l-kura b'ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV [9 minn 29 (30 %)] meta mqabbla ma' 11 minn 88 (12.5 %) tal-pazjenti mingħajr proċedura minn qabel ta' Whipple.

Pazjenti bl-allel UGT1A1

L-individwi li huma 7/7 omożigoti għall-allel UGT1A1*28 huma f'riskju akbar għal newtrogenija minn irinotecan mhux lipożomali. Fl-istudju kliniku li evalwa ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, il-frekwenza ta' newtrogenija ta' Grad 3 f'dawn il-pazjenti [2 minn 7 (28.6 %)] kienet simili għall-frekwenza f'pazjenti mhux omożigoti għall-allel UGT1A1*28 li rċievu doża tal-bidu ta' ONIVYDE pegylated liposomal ta' 70 mg/m² [30 minn 110 (27.3 %)] (ara sezzjoni 5.1).

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

Fl-istudju kliniku li evalwa ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, 5 mit-8 pazjenti b'piż inqas milli suppost, kellhom reazzjoni avversa ta' grad 3 jew 4, l-aktar majelosoppressjoni, filwaqt li 7 mit-8 pazjenti kienu jeħtieġu tibdil fid-doża bħal dewmien tad-doża, tnaqqis fid-doża jew twaqqif tad-doża (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkanizmu ta' azzjoni

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

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

Effetti farmakodinamiċi

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

Fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata (kollha magħżula b'mod każwali), l-età medjana kienet 63 sena (medda 31-87 sena), 57 % kienu rġiel, u 61 % kienu Kawkasi u 33 % kienu Ażjatiċi. Il-medja tal-livell ta' albumina fil-linja bazi kien 3.6 g/dl, u l-linja bazi tal-KPS kienet 90-100 f'55% tal-pazjenti. Il-karatteristiċi

tal-marda kienu jinkludu 68% tal-pazjenti b' metastasi fil-fwied u 31% b' metastasi fil-pulmun; 12% tal-pazjenti ma kellhomx linji ta' terapija metastatika minn qabel, 56% tal-pazjenti kellhom linja 1 ta' terapija metastatika minn qabel, 32% tal-pazjenti kellhom 2 linji jew iżjed ta' terapija metastatika minn qabel.

Il-pazjenti rċievew il-kura sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew kien hemm tossiċità inaċċettabbli. Il-miżura primarja tal-eżitu kienet is-Sopravivenza globali (OS). Miżuri addizzjonali tar-riżultat kienu jinkludu Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, Progression free survival) u Rata ta' rispons oġġettiv (ORR, Objective response rate). Ir-riżultati qed jintwerew f'Tabella 4. Is-sopravivenza globali qed tintwera f'Figura 1.

Tabella 4 Riżultati tal-effikaċġa mill-istudju kliniku NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N= 117)	5-FU/LV (N= 119)
Sopravivenza globali¹		
Numru ta' mwiet, n (%)	75 (64)	80 (67)
OS Medjan (xhur)	6.1	4.2
(95 % CI)	(4.8, 8.9)	(3.3, 5.3)
Proporzjon tal-Periklu (95 % CI) ³	0.67 (0.49-0.92)	
valur-p ⁴	0.0122	
Sopravivenza mingħajr progressjoni^{1,2}		
Mewt jew progressjoni, n (%)	83 (71)	92 (77)
PFS Medjan (xhur)	3.1	1.5
(95 % CI)	(2.7, 4.2)	(1.4, 1.8)
Proporzjon tal-Periklu (95 % CI) ³	0.56 (0.41-0.75)	
valur-p ⁴	0.0001	
Rata tar-rispons oġġettiv²		
N	19	1
ORR (%)	16.2	0.8
95 % CI tar-Rata ⁵	9.6, 22.9	0.0, 2.5
Differenza fir-Rata (95 % CI) ⁵	15.4 (8.5, 22.3)	
valur-p ⁶	< 0.0001	

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

² Skont il-linji gwida RECIST, v 1.1.

³ Analizi tal-mudell Cox

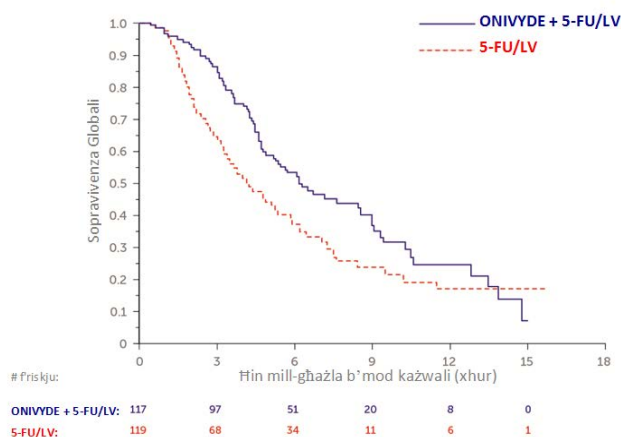
⁴ Test log-rank mhux stratifikat

⁵ Ibbażata fuq Approssimazzjoni normali

⁶ It-test eżatt ta' Fisher

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

Figura 1 Sopravivenza globali



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

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Il-farmakokinetika tal-plażma ta' irinotecan totali u l-SN-38 totali ġew evalwati f'pazjenti b'kanċer li rċievu ONIVYDE pegylated liposomal, waħdu jew bħala parti minn kimoterapija kombinata, f'dożi bejn 50 u 155 mg/m². Il-parametri farmakokinetiċi ta' irinotecan totali u l-analiti SN-38, wara l-għoti ta' ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² huma ppreżentati f'Tabella 5.

Tabella 5: Sommarju tal-medja (±devjazzjoni standard) ta' irinotecan totali u SN-38 totali

Analit	Parametri PK	Unità	ONIVYDE pegylated liposomal ġeomedju (95% CI) ^a 70 mg/m ² (n=353) ^b	Irinotecan mhux-lipożomali medja (SD) 125 mg/m ² (n=99) ^c
Irinotecan totali	AUC	h ng/mL	919,228 (845,653-999,204)	10,529 (3,786)
	C _{mass}	ng/mL	28,353 (27,761-28,958)	1,492 (452)
	Tneħħija (CL)	L/h/m ²	0.087 (0.080-0.094)	13.0 (5.6)
	Volum (V)	L/m ²	2.6 (2.6-2.7)	138 (60.9)
	t _{1/2} effettiv	h	20.8 (19.4-22.3)	6.07 (1.19)

Analit	Parametri PK	Unità	ONIVYDE pegylated liposomal ġeomedju (95% CI) ^a 70 mg/m ² (n=353) ^b	Irinotecan mhux-lipożomali medja (SD) 125 mg/m ² (n=99) ^c
Total SN-38	AUC	h ng/mL	341 (326-358)	267 (115)
	C _{mass}	ng/mL	3.0 (2.9-3.1)	27.8 (11.6)
	t _{1/2} effettiv	h	40.9 (39.8-42.0)	11.7 (4.29)

SD= devjazzjoni standard

AUC= iż-żona taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni tal-plażma (estrapolata għall-infinit għal ONIVYDE pegylated liposomal u AUC24h għal irinotecan mhux lipożomali)

C_{mass}= il-koncentrazzjoni massima tal-plażma

t_{1/2} effettiva= half lives effettivi

^aIl-valuri huma stmati mill-anliżi PK tal-popolazzjoni

^bN=353 jirreferi għall-individwi kollha inklużi fl-analiżi PK tal-popolazzjoni

^cIl-valuri nkisbu minn dejta ppubblikata [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91]

Distribuzzjoni

Il-kejl dirett ta' irinotecan lipożomali juri li 95% ta' irinotecan jibqa' inkapsulat fil-liposom waqt iċ-ċirkolazzjoni. Irinotecan mhux lipożomali juri volum kbir ta' distribuzzjoni (138 L/m²). Il-volum tad-distribuzzjoni ta' ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² kien ta' 2.6 L/m², li jissuġġerixxi li hafna minn ONIVYDE pegylated liposomal huwa limitat għall-fluwidu vaskulari.

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

Bijotrasformazzjoni

Irinotecan li jōhroġ mill-inkapsulazzjoni lipożomali jsegwi passagġ metaboliku simili rrapportat b'irinotecan mhux lipożomali.

Il-konverżjoni metabolika ta' irinotecan għall-metabolit attiv SN-38 hija medjata mill-enzimi carboxylesterase. *L-istudji in vitro* jindikaw li irinotecan, SN-38 u metabolit ieħor ta' aċidu aminopentane carboxylic (APC) ma jinibixxux l-isożimi ta' ċitokrom P-450. SN-38 huwa sussegwentement konjugat b'mod predominanti mill-enzima UDP-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) biex jifforma metabolit glucuronide. L-attività ta' UGT1A1 titnaqqas f'individwi b'polimorfizmi ġenetiċi li twassal għal attività enzimatika mnaqqsa bħall-polimorfizmu UGT1A1*28. Fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti b'ONIVYDE pegylated liposomal bl-użu ta' riżultati ta' sottosett b'ittestjar ġenotopiku UGT1A1*28, fejn l-analiżi aġġustata għad-doża aktar baxxa mogħtija lill-pazjenti omożigoti għall-allel UGT1A1*28, il-pazjenti omożigoti (N=14) u mhux omożigoti (N=244) għal dan l-allel, kellhom medja ta' total ta' koncentrazzjonijiet ta' SN-38 fl-istat fiss ta' 1.06 u 0.95 ng/mL, rispettivament.

Eliminazzjoni

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

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

Indeboliment tal-kliewi

Ma twettaq l-ebda studju farmakokinetiku ddedikat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, indeboliment minn hafif sa moderat tal-kliewi ma kellu l-ebda effett fuq l-esponiment tal-SN-38 totali wara l-aġġustament għall-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA). L-analizi kienet tinkludi 68 pazjent b'indeboliment tal-kliewi moderat (CLcr 30-59 mL/min), 147 pazjent b'indeboliment hafif tal-kliewi (CLcr 60-89 mL/min), u 135 pazjent b'funzjoni normali tal-kliewi (CLcr > 90 mL/min). Ma kienx hemm biżżejjed dejta f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (CLcr < 30 mL/min) biex jiġi evalwat l-impatt tiegħu fuq il-farmakokinetika (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Ma twettaq l-ebda studju farmakokinetiku ddedikat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-pazjenti b'koncentrazzjonijiet tal-bilirubina totali fil-linja bażi ta' -2 mg/dl (n=19) kellhom koncentrazzjonijiet medji fl-istat fiss għal SN-38 totali li żdiedu b'37% (0.98 [95%CI: 0.94-1.02] u 1.29 [95%CI: 1.11-1.5] ng/mL, rispettivament) meta mqabbla ma' pazjenti b'koncentrazzjonijiet ta' bilirubina fil-linja bażi ta' < 1 mg/dl (n=329); madankollu, ma kienx hemm l-ebda effett ta' koncentrazzjonijiet għoljin ta' ALT/AST fuq il-koncentrazzjonijiet ta' SN-38 totali. M'hemm l-ebda dejta disponibbli għal pazjenti b'bilirubina totali li tkun iktar mid-doppju tal-ULN.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Età u sess tal-persuna

L-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti li kellhom minn 28 sa 87 sena, li minnhom 11% kellhom ≥75, tissuġġerixxi li l-età ma kellha l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal irinotecan u SN-38.

L-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'196 pazjenti rgjel u f'157 pazjenti nisa tissuġġerixxi li s-sess tal-persuna ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal irinotecan u SN-38 wara l-aġġustament għall-BSA.

Etniċità

L-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tissuġġerixxi li l-Ażjatiċi għandhom medja ta' koncentrazzjoni ta' irinotecan totali fl-istat fiss li hi 56% iktar baxxa (3.93 [95% CI: 3.68-4.2] u 1.74 [95%CI: 1.58-1.93] mg/l, rispettivament) u medja koncentrazzjoni ta' SN-38 totali fl-istat fiss li hi 8% oghla (0.97 [95%CI: 0.92-1.03] u 1.05 [95%CI: 0.98-1.11] ng/mL, rispettivament) mill-Kawkasi.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

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

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

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

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

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

Potenzjal ġenotossiku u karċinoġeniku

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

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

Tossicità riproduttiva

Ma sarux studji dwar it-tossicità riproduttiva u tal-iżvilupp b'ONIVYDE pegylated liposomal. Irinotecan mhux lipożomali kien teratoġeniku fil-firien u fil-fniek f'doži inqas mid-doża terapewtika umana. Fil-firien, il-frieh imwielda minn annimali kkurati u li kellhom anormalitajiet esterni urew tnaqqis fil-fertilità. Dan ma ġiex osservat fi frieh morfologikament normali. Fil-firien tqal, kien hemm tnaqqis fil-piż tal-plaċenta, u fil-frieh kien hemm tnaqqis fil-vijabbiltà tal-fetu u zieda ta' anormalitajiet fl-imġiba. Irinotecan mhux lipożomali kkważa atrofija tal-organi riproduttivi tal-irġiel kemm fil-firien kif ukoll fil-klieb wara doži multipli kuljum ta' 20 mg/kg u 0.4 mg/kg, rispettivament. Dawn l-effetti kienu riversibbli wara l-waqfien tal-kura.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Liposome forming lipids

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

Cholesterol

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

Eċċipjenti oħrajn

Sucrose octasulphate

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

Sodium chloride

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

Wara d-dilwizzjoni

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

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friża.

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

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

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

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

Kull pakkett fih kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

ONIVYDE pegylated liposomal huwa prodott mediċinali ċitotossiku, u għandu jkun hemm attenzjoni fl-immaniġġar tiegħu. Huwa rakkomandat l-użu ta' ingwanti, nuċċali u lbies protettiv meta ONIVYDE pegylated liposomal jiġi mmaniġġjat jew amministrat. Jekk id-dispersjoni tmiss mal-ġilda, il-ġilda għandha tinħasel immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u l-ilma. Jekk id-dispersjoni tmiss mal-membrani mukużi, dawn għandhom jiġu mlaħħala sew bl-ilma. Impjegati tqal m'għandhomx jimmaniġġjaw ONIVYDE pegylated liposomal minħabba n-natura ċitotossika tal-prodott mediċinali.

Preparazzjoni tad-dispersjoni u l-amministriazzjoni

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

ONIVYDE pegylated liposomal għandu jingħata qabel LV segwit minn 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal m'għandux jingħata b'ħala injezzjoni f'daqqa jew b'ħala dispersjoni mhux dilwita.

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

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

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

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

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

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

EU/1/16/1130/001

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

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

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Franza

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

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

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

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

Kunjett wieħed ta' 10 mL ta' konċentrat fih 43 mg bażi hielsa anidra ta' irinotecan (bhala melh ta' irinotecan sucrosafate f' formulazzjoni lipożomali pegilata).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

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

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

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

EU/1/16/1130/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

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

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT:

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

43 mg/10 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu ONIVYDE pegylated liposomal u għalxiex jintuża

X'inhu ONIVYDE pegylated liposomal u kif jaħdem

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

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

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

Għalxiex jintuża ONIVYDE pegylated liposomal

ONIVYDE pegylated liposomal jintuża biex jikkura pazjenti adulti b'kanċer metastatiku tal-frixa (kanċer tal-frixa li diġà jkun infirex f'partijiet oħrajn tal-ġisem) li l-kura tal-kanċer preċedenti tagħhom kienet tinkludi mediċina msejha gemcitabine. ONIVYDE pegylated liposomal jintuża flimkien ma' mediċini oħrajn, imsejha 5-fluorouracil u leucovorin.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem ONIVYDE pegylated liposomal jew għaliex din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss, staqsi lit-tabib tiegħek.

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

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

Tużax ONIVYDE pegylated liposomal

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

- jekk qed tredda’.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

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

X’taġħmel fil-każ ta’ dijarea

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

Testijiet tad-demem u eżamijiet mediċi

Qabel ma tibda l-kura b’ONIVYDE pegylated liposomal, it-tabib tiegħek se jwettaq testijiet tad-demem (jew eżamijiet mediċi oħra) biex jiddetermina l-aħjar doża tal-bidu għalik. Se jkun meħtieġ li taġħmel iktar testijiet (tad-demem jew oħrajn) waqt il-kura sabiex it-tabib ikun jista’ jimmonitorja ċ-ċelluli tad-demem tiegħek u jevalwa kif qed tirrispondi għall-kura. It-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn li jaġġusta d-doża jew il-kura tiegħek.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u ONIVYDE pegylated liposomal

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

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

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

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

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

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

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

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

ONIVYDE pegylated liposomal ma' ikel u xorb

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

Tqala, treddigh u fertilità

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

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

ONIVYDE pegylated liposomal fih is-sodium

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

3. Kif għandek tuża ONIVYDE pegylated liposomal

ONIVYDE pegylated liposomal għandu jingħata biss minn professjonisti fil-kura medika li jkun mħarrġa fl-għoti ta' mediċini ta' kontra l-kanċer

Segwi bir-reqqa l-istruzzjonijiet kollha mogħtija lilek mit-tabib jew mill-infermier tiegħek.

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

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

Wara li tkun ingħatajt ONIVYDE pegylated liposomal se tingħata żewġ mediċini oħra, leucovorin u 5-fluorouracil.

Il-kura se tiġi ripetuta kull ħmistax.

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

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

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

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

- Livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demem (newtopenija u lewkopenija), Livell baxx ta' ċelluli tad-demem ħomor (anemija)
- Livell baxx ta' plejtlits fid-demem (tromboċitopenija)
- Dijarea (ippurgar frekwenti artab jew maħlul)
- Dardir u rimettar
- Uġiġh fl-istonku jew fiż-żona tal-imsaren
- Feriti fil-ħalq
- Telf ta' piż
- Nuqqas ta' aptit
- Telf ta' fluwidu tal-ġisem (deidratazzjoni)
- Livell baxx ta' melħ (elettroliti) fil-ġisem (eż tal-potassium, magnesium)
- Telf ta' xagħar mhux normali
- Għeja
- Sturdament

- Nefha u zamma tal-fluwidu fit-tessuti rotob (edema periferali)
- Uġiġh u nefha tal-kisja tal-kanal diġestiv (infjammazzjoni mukożali)
- Deni
- Telqa ġeneralizzata

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Tertir ta' bard
- Infezzjonijiet, pereżempju infezzjonijiet fungali fil-ħalq (kandidjasi orali), deni b'għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtopenija bid-deni), infezzjonijiet relatati mal-għoti tal-prodott ġo vina
- Infjammazzjoni tal-istonku u l-imsaren (gastroenterite)
- Infjammazzjoni sistemika tal-ġisem, ikkawżata minn infezzjoni (sepsis)
- Kumplikazzjoni li tista' tkun fatali ta' infjammazzjoni tal-ġisem kollu (xokk settiku)
- Infezzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- Livell baxx ta' sottotip ta' ċelluli bojod tad-demmm imsejha limfoċiti b'funzjoni importanti għas-sistema immunitarja (limfopenija)
- Tnaqqis f'xi mluħa (elettroliti) fil-ġisem (eż. potassium u sodium)
- Livell baxx ta' zokkor fid-demmm (ipoglicemija)
- Diffikultà biex torqod
- Togħma ħażina fil-ħalq
- Sindromu msejjaħ sindromu kolinerġiku, b'għaraq, b'zieq u brim fiż-żaq
- Pressjoni tad-demmm baxxa (ipotensjoni)
- Formazzjoni ta' embolu tad-demmm f'vina fonda (trombozi fil-vini fondi) jew imblukkar tal-arterja prinċipali tal-pulmun jew ta' waħda mill-fergħat tagħha (emboliżmu pulmonari), jew imblukkar minħabba embolu x'imkien ieħor fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmm (emboliżmu)
- Indeboliment tal-vuċi, lehen maħnuq jew lehen iħaxwex b'mod eċċessiv
- Qtuġh ta' nifs
- Infjammazzjoni fl-imsaren
- Murliti
- Żieda fl-enzimi tal-fwied (alanine aminotransferase jew aspartate aminotransferase) fit-testijiet tad-demmm fil-laboratorju
- Żieda fil-livelli ta' bilirubina (kulur orangjo-isfar, prodott għar-rimi li jiffirma mit-tkissir normali ta' ċelluli tad-demmm ħomor) f'kejl ieħor tal-laboratorju relatat mal-funzjoni tal-fwied
- Żieda f'kejl ieħor tal-laboratorju (żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali) relatat mal-funzjoni tas-sistema tat-tagħqid tad-demmm
- Livelli baxxi mhux normali tad-demmm tal-albumina (proteina ewlenija fil-ġisem)
- Ħakk
- Problemi għall-għarrieda fil-funzjoni tal-kliewi li jistgħu jwasslu għal aggravament mgħaġġel jew telf tal-funzjoni tal-kliewi
- Reazzjoni mhux normali għall-infuzjoni li tikkawża sintomi bħal qtuġh ta' nifs, fwawar, uġiġh ta' ras, tagħfis fis-sider jew fil-gerżuma
- Żamma mhux normali tal-fluwidu fil-ġisem li tikkawża nefha fit-tessuti affettwati (edema)

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

- Infjammazzjoni sistemika tal-ġisem, ikkawżata minn infezzjoni tal-marrara u tal-kanali tal-bili (sepsis biljari)
- Reazzjoni allergika għal ONIVYDE pegylated liposomal (is-sustanza attiva jew l-eċċipjenti)
- Disponibbiltà mnaqqa ta' ossiġnu lit-tessuti tal-ġisem
- Infjammazzjoni tal-esofagu (passaġġ tal-ikel)
- Il-formazzjoni jew il-preżenza ta' embolu tad-demmm f'vina jew arterja (trombozi)
- Infjammazzjoni tal-kisja tal-rektum (it-tarf tal-musrana l-kbira)
- Ħorriqija (ħafas ħomor minfuħin)
- Raxx tal-ġilda
- Tip ta' raxx, ikkaratterizzat minn dehra ta' zona ċatta u ħamra fuq il-ġilda, miksija bil-ħafas (raxx makulopapulari)
- Bidla fil-kulur tad-dwiefer

Mhux maghruf (il-frekwenza ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Hmura tal-ġilda

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen ONIVYDE pegylated liposomal

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

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

Aħzen fi friġġ (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friża.

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih ONIVYDE pegylated liposomal

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

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

Manifattur

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Franza

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Sverige

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-sahha biss:**Kif tipprepara u tagħti ONIVYDE pegylated liposomal**

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

Kif timmaniġġja u tarmi ONIVYDE pegylated liposomal

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

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-TERMINI
TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal irinotecan (formulazzjonijiet lipożomali), il-konkluzjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Fid-dawl tad-data disponibbli dwar ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva: Anġjoedima u Reazzjoni anafilattika/anafilattojde u Reazzjoni tal-ġilda (Raxx, Urtikarja, Eritema u Prurite) minn provi kliniċi, mil-letteratura, u minn rapporti spontanji u fid-dawl ta' mekkaniżmu plawżibbli ta' azzjoni, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn irinotecan (formulazzjonijiet lipożomali) u reazzjonijiet bħal dawn hija għall-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom irinotecan (formulazzjonijiet lipożomali) għandha tiġi emendata bil-mod deskritt hawn taħt.

Fid-dawl tad-data disponibbli dwar l-interazzjonijiet mediċinali (DDI) ma' flucytosine bħala promediċina għal 5-fluorouracil mil-letteratura u fid-dawl ta' mekkaniżmu plawżibbli ta' azzjoni, il-PRAC iqis li interazzjoni bejn irinotecan (formulazzjonijiet lipożomali) u flucytosine lithium hija għall-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom irinotecan (formulazzjonijiet lipożomali) għandha tiġi emendata bil-mod deskritt hawn taħt.

Is-CHMP jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konkluzjonijiet xjentifiċi għal irinotecan (formulazzjonijiet lipożomali) is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom irinotecan (formulazzjonijiet lipożomali) mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq għandhom ikunu varjati.