

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

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

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje metastatskega adenokarcinoma trebušne slinavke v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) in levkovorinom (LV) pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen po zdravljenju na osnovi gemcitabina napredovala.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

Odmerjanje

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

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

Premedikacija

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

Prilagajanje odmerka

Vse spremembe odmerka morajo temeljiti na najhujši predhodni toksičnosti. Odmerka LV ni treba prilagajati. Pri toksičnosti 1. in 2. stopnje spreminjanje odmerka ni potrebno. Prilagajanje odmerka, kot je navedeno v preglednicah 1 in 2, se priporoča za obvladovanje toksičnosti 3. ali 4. stopnje, povezane z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal.

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

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

Preglednica 1: Priporočeno spreminjanje odmerka za zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV pri toksičnosti 3.-4. stopnje pri bolnikih, ki niso homozigoti za UGT1A1*28

Stopnja toksičnosti (vrednost) po NCI CTCAE v 4.0¹	Prilagajanje odmerka zdravila ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (pri bolnikih, ki niso homozigoti za UGT1A1*28)	
Hematološke toksičnosti		
<u>Nevtropenija</u>	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže ≥ 1.500 celic/mm ³	
<u>3. ali 4. stopnja (< 1.000 celic/mm³) ali nevtropenična vročina</u>	Prvi pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 50 mg/m ² Odmerek 5-FU zmanjšajte za 25 % (1.800 mg/m ²).
	Drugi pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 43 mg/m ² Odmerek 5-FU zmanjšajte za dodatnih 25 % (1.350 mg/m ²).
	Tretji pojav	Prekinite zdravljenje
<u>Trombocitopenija</u> <u>Levkopenija</u>	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler število trombocitov ne doseže ≥ 100.000 trombocitov/mm ³ Spreminjanje odmerka zaradi levkopenije in trombocitopenije temelji na določitvi toksičnosti po NCI CTCAE in je enako kot pri zgoraj navedenih priporočilih za nevtropenijo.	
Nehematološke toksičnosti²		
<u>Driska</u>	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler se driska ne umiri do ≤ 1 . stopnje (2-3 odvajanja/dan več kot pred zdravljenjem).	
<u>2. stopnje</u>	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler se driska ne umiri do ≤ 1 . stopnje (2-3 odvajanja/dan več kot pred zdravljenjem).	

Stopnja toksičnosti (vrednost) po NCI CTCAE v 4.0¹	Prilagajanje odmerka zdravila ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (pri bolnikih, ki niso homozigoti za UGT1A1*28)	
3. ali 4. stopnje	Prvi pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 50 mg/m ² Odmerek 5-FU zmanjšajte za 25 % (1.800 mg/m ²)
	Drugi pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 43 mg/m ² Odmerek 5-FU zmanjšajte za dodatnih 25 % (1.350 mg/m ²)
	Tretji pojav	Prekinite zdravljenje
<u>Navzea/bruhanje</u>	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler se navzea/bruhanje ne umiri do ≤ 1. stopnje ali do izhodiščne vrednosti	
3. ali 4. stopnje (kljub antiemetičnemu zdravljenju)	Prvi pojav	Optimizirajte antiemetično zdravljenje Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 50 mg/m ²
	Drugi pojav	Optimizirajte antiemetično zdravljenje Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 43 mg/m ²
	Tretji pojav	Prekinite zdravljenje
<u>Jetrna, ledvična, respiratorna ali druga² toksičnost</u> 3. ali 4. stopnje	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler se neželeni učinek ne umiri do ≤ 1. stopnje	
	Prvi pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 50 mg/m ² Odmerek 5-FU zmanjšajte za 25 % (1.800 mg/m ²)
	Drugi pojav	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 43 mg/m ² Odmerek 5-FU zmanjšajte za dodatnih 25 % (1.350 mg/m ²)
<u>Anafilaktična reakcija</u>	Prvi pojav	Prekinite zdravljenje

¹ NCI CTCAE v 4.0 = Terminološko poenotena merila neželenih učinkov Nacionalnega onkološkega inštituta, različica 4.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0*)

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

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

<i>Stopnja toksičnosti (vrednost) po NCI CTCAE v 4.0¹</i>	Prilagajanje odmerka zdravila ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (pri bolnikih, ki so homozigoti za UGT1A1*28, brez predhodnega zvišanja³ na 70 mg/m²)	
Neželeni učinki² 3. ali 4. stopnje	Nov cikel zdravljenja se ne sme začeti, dokler se neželeni učinek ne umiri do ≤ 1. stopnje	
	<i>Prvi pojav</i>	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 43 mg/m ² Sprememba odmerka 5-FU skladno s preglednico 1
	<i>Drugi pojav</i>	Odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal zmanjšajte na 35 mg/m ² Sprememba odmerka 5-FU skladno s preglednico 1
	<i>Tretji pojav</i>	Prekinite zdravljenje

¹ NCI CTCAE v 4.0 = Terminološko poenotena merila neželenih učinkov Nacionalnega onkološkega inštituta, različica 4.0

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

³ Če se odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal poveča na 70 mg/m² in če ga bolniki v naslednjih ciklih dobro prenašajo, naj se pri spremembi priporočenega odmerka upošteva Preglednica 1.

Posebne skupine bolnikov

Jetrna okvara

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

Ledvična okvara

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

Starejši bolniki

Enainštirideset odstotkov (41 %) bolnikov, zdravljenih z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal v kliničnem programu, je bilo starih ≥ 65 let. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

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

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

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

4.3 Kontraindikacije

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

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

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

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

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

Mielosupresija/nevtropenija

Med zdravljenjem z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal se priporoča nadziranje celotne krvne slike. Bolniki se morajo zavedati tveganja za nevtropenijo in pomena povišane telesne temperature. Mediana časa do najnižje vrednosti pri nevtropeniji ≥ 3 . stopnje je 23 (razpon 8 – 104) dni po prvem odmerku zdravila ONIVYDE pegylated liposomal. Febrilno nevtropenijo (telesna temperatura > 38 °C in število nevtrofilcev ≤ 1.000 celic/mm³) je treba nujno zdraviti v bolnišnici s širokospektralnimi intravenskimi antibiotiki. Dajanje zdravila ONIVYDE pegylated liposomal je treba odložiti, če se pojavi nevtropenična vročina ali če absolutno število nevtrofilcev pade pod 1.500 celic/mm³. Pri bolnikih z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke, zdravljenih z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal, so opazili sepsa z nevtropenično vročino in posledičnim septičnim šokom s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki doživijo hude hematološke neželene učinke, se priporoča zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Bolnikov s hudo odpovedjo kostnega mozga ne smemo zdraviti z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal.

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

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

V primerjavi z bolniki kavkazijskega porekla imajo bolniki azijskega porekla po zdravljenju z zdraviloma ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV večje tveganje za hudo in febrilno nevtropenijo (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Imunosupresivni učinki in cepiva

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

Interakcije z močnimi induktorji encima CYP3A4

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

Interakcije z močnimi zaviralci encima CYP3A4 ali močnimi zaviralci encima UGT1A1

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

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

Driska

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

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

Ob prvem pojavu tekočega blata mora bolnik začeti piti večje količine pijač z elektroliti. Bolniki morajo imeti takoj na voljo loperamid (ali enakovredno zdravilo) za zdravljenje pozne driske. Loperamid je treba uvesti ob prvem pojavu neoblikovanega ali mehkega blata ali takoj, ko odvajanje blata postane pogostejše kot običajno. Loperamid je treba dajati, dokler bolnik ni brez driske vsaj 12 ur.

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

Zdravljenje z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal je treba odložiti, dokler se driska ne umiri do ≤ 1 . stopnje (2–3 odvajanja/dan več kot pred zdravljenjem). Zdravila ONIVYDE pegylated liposomal ne smemo dajati bolnikom z zaporo črevesja ali kronično vnetno črevesno boleznijo, dokler se ta ne pozdravi.

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

Holinergične reakcije

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

Akutne infuzijske in povezane reakcije

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal, so poročali o infuzijskih reakcijah, večinoma izpuščaju, urtikariji, periorbitalnem edemu ali pruritusu. Novi neželeni učinki (vsi 1. ali 2. stopnje) so se v splošnem pojavili zgodaj med zdravljenjem z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal, le 2 bolnika od 10 sta neželene učinke doživela po petem odmerku. Lahko se pojavijo preobčutljivostne reakcije, vključno z akutno infuzijsko reakcijo, anafilaktično/anafilaktoidno reakcijo

in angioedemom. V primeru hudih preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal prekiniti.

Predhodna Whipplova operacija

Bolniki, ki so prestali Whipplovo operacijo, imajo po zdravljenju z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaciji s 5-FU in levkovorinom večje tveganje za resne okužbe (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov okužbe.

Žilne bolezni

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

Pljučna toksičnost

Pri bolnikih, ki so prejeli neliposomski irinotekan, so se pojavili dogodki, podobni intersticijski pljučni bolezni (IPB), ki so vodili do smrtnih primerov. Pri zdravljenju z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal v kliničnih študijah ni bilo primerov dogodkov, podobnih IPB. Dejavniki tveganja vključujejo obstoječo pljučno bolezen, uporabo pnevmotoksičnih zdravil, kolonije stimulirajočih faktorjev in predhodno zdravljenje z obsevanjem. Pri bolnikih z dejavniki tveganja je treba pred zdravljenjem z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal in po njem skrbno nadzirati respiratorne simptome. Pri majhnem odstotku bolnikov, vključenih v klinično študijo z irinotekanom, so opazili retikulonodularni vzorec na rentgenskem posnetku pljuč. Dokler ni opravljena diagnostična ocena, je treba ob pojavu nove ali napredovale dispneje, kašlja in povišane telesne temperature zdravljenje z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal začasno prekiniti. Pri bolnikih s potrjeno diagnozo IPB moramo zdravljenje z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal dokončno prekiniti.

Jetrna okvara

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

Ledvična okvara

Uporaba zdravila ONIVYDE pegylated liposomal pri bolnikih s pomembno ledvično okvaro ni bila ocenjena (glejte poglavje 5.2).

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

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

Pomožne snovi

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Interakcije, ki vplivajo na uporabo zdravila ONIVYDE pegylated liposomal

Močni induktorji encima CYP3A4

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

Močni zaviralci encima CYP3A4 in zaviralci encima UGT1A1

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

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

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

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil temelji na klinični študiji NAPOLI-1. O naslednjih neželenih učinkih, ki so morda ali verjetno povezani z dajanjem zdravila ONIVYDE pegylated liposomal, so poročali pri 264 bolnikih z metastatskim adenokarcinomom trebušne slinavke od katerih jih je 147 prejelo samo zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal (100 mg/m²), 117 pa zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m²) v kombinaciji s 5-FU/LV.

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

Delež neželenih učinkov, zaradi katerih je prišlo do dokončne prekinitve zdravljenja, je bil 11 % v veji z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV in 12 % v veji z monoterapijo.

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

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, opisani v tem poglavju, izvirajo iz podatkov kliničnih študij in izkušenj iz obdobja trženja zdravila Onivyde pegylated liposomal. Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal, so povzeti spodaj in so navedeni po organskem sistemu in pogostnosti (preglednica 3). Znotraj vsake kategorije organskega sistema in pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti neželenih učinkov so naslednje: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)* in neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 3: Neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost neželenih učinkov*
Infekcijske in parazitske bolezni	<i>Pogosti:</i> septični šok, sepsa, pljučnica, febrilna nevtropenija, gastroenteritis, oralna kandidoza <i>Občasni:</i> biliarna sepsa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>Zelo pogosti:</i> nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija <i>Pogosti:</i> limfopenija
Bolezni imunskega sistema	<i>Občasni:</i> preobčutljivost <i>Neznana:</i> anafilaktična/anafilaktoidna reakcija, angioedem
Presnovne in prehranske motnje	<i>Zelo pogosti:</i> hipokaliemija, hipomagneziemija, dehidracija, zmanjšan apetit <i>Pogosti:</i> hipoglikemija, hiponatriemija, hipofosfatemija
Psihiatrične motnje	<i>Pogosti:</i> nespečnost
Bolezni živčevja	<i>Zelo pogosti:</i> omotica <i>Pogosti:</i> holinergični sindrom, disgevizija
Srčne bolezni	<i>Pogosti:</i> hipotenzija
Žilne bolezni	<i>Pogosti:</i> pljučna embolija, embolija, globoka venska tromboza <i>Občasni:</i> tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>Pogosti:</i> dispneja, disfonija <i>Občasni:</i> hipoksija
Bolezni prebavil	<i>Zelo pogosti:</i> driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu, stomatitis <i>Pogosti:</i> kolitis, hemoroidi <i>Občasni:</i> ezofagitis, proktitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<i>Pogosti:</i> hipoalbuminemija
Bolezni kože in podkožja	<i>Zelo pogosti:</i> alopecija <i>Pogosti:</i> pruritus <i>Občasni:</i> urtikarija, izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, obarvanje nohtov <i>Neznana:</i> eritem
Bolezni sečil	<i>Pogosti:</i> akutna ledvična odpoved
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Zelo pogosti:</i> pireksija, periferni edem, vnetje sluznic, utrujenost, astenija <i>Pogosti:</i> z infuzijo povezana reakcija, edem
Preiskave	<i>Zelo pogosti:</i> zmanjšana telesna masa <i>Pogosti:</i> zvišana raven bilirubina, zvišana raven alanin-aminotransferaze, zvišana raven aspartat-aminotransferaze, zvišano mednarodno umerjeno razmerje

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Naslednje neželene učinke so opazili v klinični študiji NAPOLI-1:

Mielosupresija

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

Nevtropenija/levkopenija

Nevtropenija/levkopenija je bila najopaznejša pomembna hematološka toksičnost. Nevtropenija 3. ali višje stopnje je bila pogostejša pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (27,4 %), v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s 5-FU/LV (1,5 %). Nevtropenična vročina/sepsa je bila pogostejša v veji s kombinacijo zdravila ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV [pri 4 bolnikih (3,4 %)] v primerjavi s kontrolno vejo s 5-FU/LV [pri 1 bolniku (0,7 %)].

Trombocitopenija

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

Anemija

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

Akutna ledvična odpoved

Ugotovljeni sta bili ledvična okvara in akutna ledvična odpoved, večinoma pri bolnikih s pomanjkanjem volumna zaradi navzee/bruhanja in/ali driske. O akutni ledvični odpovedi so poročali pri 6 od 117 bolnikov (5,1 %) v veji z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, pri 10 od 147 (6,8 %) v veji z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal v monoterapiji in pri 6 od 134 bolnikov (4,5 %) v veji s 5-FU/LV.

Driska in povezani neželeni učinki

Driska je zelo pogost neželeni učinek, ki privede do kolitisa, ileusa, gastroenteritisa, utrujenosti, dehidracije, izgube telesne mase, ledvične toksičnosti, hiponatriemije in hipokaliemije. Ugotovljeni sta bili ledvična okvara in akutna ledvična odpoved, večinoma pri bolnikih s pomanjkanjem volumna zaradi hudega bruhanja in/ali driske. V klinični študiji se je driska 3. ali 4. stopnje pojavila pri 15 od 117 bolnikov (12,8 %), ki so prejeli zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV. Pri bolnikih, pri katerih se je pojavila pozna driska, je bil mediani čas do začetka driske 8 dni od predhodnega odmerka zdravila ONIVYDE pegylated liposomal. Lahko se pojavi tudi zgodnja driska, praviloma v ≤ 24 urah po odmerku, ki je običajno prehodne narave. Zgodnjo drisko lahko spremljajo holinergični simptomi, ki lahko vključujejo rinitis, povečano slinjenje, zardevanje, diaforezo, bradikardijo, miozo in hiperperistaltiko, ki lahko povzroči trebušne krče. V klinični študiji se je zgodnja driska pojavila pri 35 bolnikih (29,9 %), holinergične reakcije pa pri 4 bolnikih (3,4 %), ki so prejeli zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

V primeru driske 2.-4. stopnje odložite dajanje zdravila ONIVYDE pegylated liposomal in uvedite zdravljenje driske. Po okrevanju do driske 1. stopnje zdravljenje z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal nadaljujte z zmanjšanimi odmerki (glejte poglavje 4.2).

Infuzijska reakcija

O akutnih infuzijskih reakcijah so poročali pri 8 od 117 bolnikov (6,8 %) v veji z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, pri 3 od 147 (2,0 %) v veji z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal v monoterapiji in pri 8 od 134 bolnikov (6,0 %) v veji s 5-FU/LV.

Druge posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Skupno med bolniki, starimi ≥ 65 let, in bolniki, starimi < 65 let, niso poročali o večjih kliničnih razlikah v varnosti ali učinkovitosti, vendar so v prvi skupini, zdravljeni z zdravilom ONIVYDE

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

Azijska populacija

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

Bolniki z jetrno okvaro

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

Bolniki s predhodno Whipplovo operacijo

V klinični študiji, v kateri so vrednotili zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, so imeli bolniki, ki so predhodno prestali Whipplovo operacijo, po zdravljenju z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV večje tveganje za resne okužbe [9 od 29 (30 %)] v primerjavi z 11 od 88 (12,5 %) bolnikov, ki niso prestali Whipplove operacije.

Bolniki z alelom UGT1A1

Posamezniki s homozigotnostjo 7/7 za alel UGT1A1*28 imajo povečano tveganje za nevtropenijo v primerjavi z neliposomskim irinotekanom. V klinični študiji, v kateri so vrednotili zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, je bila pogostnost nevtropenije \geq 3. stopnje pri teh bolnikih [2 od 7 (28,6 %)] podobna kot pri bolnikih, ki nimajo homozigotnosti za alel UGT1A1*28 in so prejeli začetni odmerek zdravila ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² [30 od 110 (27,3 %)] (glejte poglavje 5.1).

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

V klinični študiji, v kateri so vrednotili zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, je 5 od 8 bolnikov s premajhno telesno maso doživelo neželeni učinek 3. ali 4. stopnje, večinoma mielosupresijo, pri 7 od 8 bolnikov pa je bila potrebna sprememba odmerjanja, na primer odložitev odmerka, zmanjšanje odmerka ali prekinitev odmerjanja (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

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

Farmakodinamični učinki

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

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

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

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

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

Bolniki so prejeli zdravljenje do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti. Primarno merilo izida je bilo celokupno preživetje (OS, *overall survival*). Dodatna merila izida so vključevala preživetje brez napredovanja (PFS, *progression-free survival*) in objektivni odziv na zdravljenje (ORR, *objective response rate*). Rezultati so prikazani v preglednici 4. Celokupno preživetje je prikazano na sliki 1.

Preglednica 4 Rezultati učinkovitosti iz klinične študije NAPOLI-1

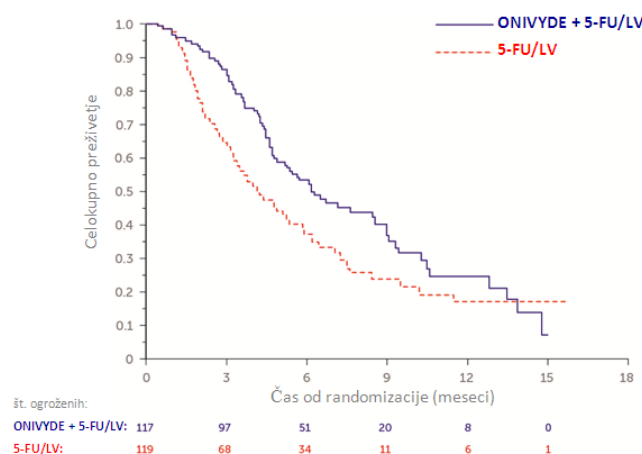
	ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N= 117)	5-FU/LV (N= 119)
Celokupno preživetje¹		
Število smrti, n (%)	75 (64)	80 (67)
Mediana OS (mesece)	6,1	4,2
(95-odstotni interval zaupanja (IZ))	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ) ³	0,67 (0,49-0,92)	
p-vrednost ⁴	0,0122	
Preživetje brez napredovanja^{1,2}		
Smrt ali napredovanje, n (%)	83 (71)	92 (77)
Mediana PFS (mesece)	3,1	1,5
(95-odstotni IZ)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ) ³	0,56 (0,41-0,75)	
p-vrednost ⁴	0,0001	
Objektivna stopnja odziva²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8

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

- 1 Mediana je ocena srednjega časa preživetja po Kaplan-Meierju
- 2 Skladno s smernicami RECIST, v 1.1.
- 3 Analiza s Coxovim modelom
- 4 Nestratificiran test log-rank
- 5 Na osnovi normalne aproksimacije
- 6 Fisherjev eksaktni test

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

Slika 1 Celokupno preživetje



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

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Plazemsko farmakokinetiko skupnega irinotekana in skupnega SN-38 so ocenjevali pri bolnikih z rakom, ki so prejeli zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal samostojno ali kot del kombinirane kemoterapije v odmerkih med 50 in 155 mg/m². Farmakokinetični parametri analitov skupnega irinotekana in SN-38 po dajanju zdravila ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² so predstavljeni v preglednici 5.

Preglednica 5: Povzetek povprečnih vrednosti (\pm standardni odklon) skupnega irinotekana in skupnega SN-38

Analit	PK-parametri	Enota	Geometrijsko povprečje pri zdravilu ONIVYDE pegylated liposomal (95-odstotni IZ) ^a 70 mg/m ² (n=353) ^b	Povprečna vrednost (SD) pri neliposomskem irinotekanu 125 mg/m ² (n=99) ^c
Skupni irinotekan	AUC	h · ng/ml	919.228 (845.653-999.204)	10.529 (3.786)
	C _{max}	ng/ml	28.353 (27.761-28.958)	1.492 (452)
	Očistek (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volumen (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} efektivni	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
Skupni 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} efektivni	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SD = standardni odklon

AUC = površina pod krivuljo plazemske koncentracije (ekstrapolirana do neskončnosti pri zdravilu ONIVYDE pegylated liposomal in AUC_{24h} pri neliposomskem irinotekanu)

C_{max} = najvišja plazemska koncentracija

t_{1/2} efektivni = efektivne razpolovne dobe

^aVrednosti so ocenjene iz populacijske FK-analize

^bN=353 se nanaša na vse preiskovance v populacijski FK-analizi

^cVrednosti so pridobljene iz objavljenih podatkov [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91]

Porazdelitev

Neposredno merjenje liposomskega irinotekana kaže, da 95 % irinotekana v obtoku ostane inkapsuliranega v liposomu. Neliposomski irinotekan ima velik porazdelitveni volumen (138 l/m²). Porazdelitveni volumen zdravila ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² je bil 2,6 l/m², kar kaže, da je zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal večinoma omejeno na žilno tekočino.

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

Biotransformacija

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

Presnovno pretvorbo irinotekana v aktivni presnovek SN-38 posredujejo karboksilesteraze. Študije *in vitro* kažejo, da irinotekan, SN-38 in drug presnovek aminopentan karboksilna kislina (APC) ne zavirajo izoencimov citokroma P-450. SN-38 se nato konjugira, večinoma z encimom UDP-glukuronozil-transferazo 1A1 (UGT1A1), da nastane glukuronidni presnovek. Aktivnost UGT1A1 je manjša pri posameznikih z genetskimi polimorfizmi, ki povzročajo zmanjšano aktivnost encima, kot je polimorfizem UGT1A1*28. V populacijski farmakokinetični analizi pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal, pri kateri so uporabili rezultate podskupine z genotipskim testiranjem za UGT1A1*28, kjer so analizo prilagodili glede na manjši odmerek, dan bolnikom s

homozigotnostjo za alel UGT1A1*28, so imeli bolniki s homozigotnostjo (N=14) in brez homozigotnosti (N=244) za ta alel povprečno koncentracijo skupnega SN-38 v dinamičnem ravnovesju 1,06 oziroma 0,95 ng/ml.

Izločanje

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

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

Ledvična okvara

Posebne farmakokinetične študije pri bolnikih z ledvično okvaro niso izvedli. V populacijski farmakokinetični analizi blaga do zmerna ledvična okvara ni imela učinka na izpostavljenost SN-38 po prilagoditvi za telesno površino (BSA, *body surface area*). Analiza je vključevala 68 bolnikov z zmerno (CLcr 30–59 ml/min), 147 bolnikov z blago (CLcr 60–89 ml/min) ledvično okvaro in 135 bolnikov z normalnim delovanjem ledvic (CLcr > 90 ml/min). Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (CLcr < 30 ml/min) ni bilo dovolj podatkov, da bi lahko ocenili njen učinek na farmakokinetiko (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrna okvara

Posebne farmakokinetične študije pri bolnikih z jetrno okvaro niso izvedli. V populacijski farmakokinetični analizi so imeli bolniki z izhodiščno koncentracijo skupnega bilirubina 1–2 mg/dl (n=19) povprečno koncentracijo skupnega SN-38 v dinamičnem ravnovesju višjo za 37 % (0,98 [95-odstotni IZ: 0,94–1,02] oziroma 1,29 [95-odstotni IZ: 1,11–1,5] ng/ml) v primerjavi z bolniki z izhodiščno koncentracijo bilirubina < 1 mg/dl (n=329), vendar pa zvišane koncentracije ALT/AST niso vplivale na skupne koncentracije SN-38. Podatki za bolnike s skupnim bilirubinom, ki je več kot 2-krat višji od ULN, niso na voljo.

Druge posebne skupine bolnikov

Starost in spol

Populacijska farmakokinetična analiza pri bolnikih, starih med 28 in 87 let, od katerih jih je bilo 11 % starih ≥ 75 let, kaže, da starost nima klinično pomembnega učinka na izpostavljenost irinotekanu in SN-38.

Populacijska farmakokinetična analiza pri 196 bolnikih in 157 bolnicah kaže, da spol po prilagoditvi za BSA nima klinično pomembnega učinka na izpostavljenost irinotekanu in SN-38.

Etnična pripadnost

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da imajo osebe azijskega porekla za 56 % nižje povprečne koncentracije skupnega irinotekana v dinamičnem ravnovesju (3,93 [95-odstotni IZ: 3,68–4,2] oziroma 1,74 [95-odstotni IZ: 1,58–1,93] mg/l) in za 8 % višje povprečne koncentracije skupnega SN-38 v dinamičnem ravnovesju (0,97 [95-odstotni IZ: 0,92–1,03] oziroma 1,05 [95-odstotni IZ: 0,98–1,11] ng/ml) kot osebe kavkazijskega porekla.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

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

V klinični študiji za dokaz učinkovitosti zdravila ONIVYDE pegylated liposomal sta bili večja plazemska izpostavljenost skupnemu irinotekanu in SN-38 pri bolnikih v veji zdravljenja z zdravilom

ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV povezani z daljšima OS in PFS ter višjim ORR (objektivno stopnjo odziva).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti enkratnih in ponavljajočih odmerkov pri miših, podganah in psih sta bila tarčna organa toksičnosti prebavni trakt in hematološki sistem. Resnost učinkov je bila povezana z odmerkom in je bila reverzibilna. Raven brez opaženega škodljivega učinka (NOAEL, *no-observed-adverse-effect level*) pri podganah in psih po 90-minutni intravenski infuziji zdravila ONIVYDE pegylated liposomal na 3 tedne, kar je trajalo skupaj 18 tednov, je bila 155 mg/m².

V farmakoloških študijah varnosti zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal v odmerkih do 18 mg/kg ali 360 mg/m² ni imelo učinka na kardiovaskularne, hemodinamske, elektrokardiografske in respiratorne parametre. V študijah toksičnosti s ponavljajočimi odmerki pri podganah niso opazili znakov, ki bi kazali na toksičnost, povezano s CŽS.

Genotoksični in kancerogeni potencial

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

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

Škodljivi učinki na sposobnost razmnoževanja

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Lipidi za tvorbo liposomov

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

holesterol

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

Druge pomožne snovi

saharozni oktasulfat

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

natrijev klorid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta.

Po redčenju

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

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

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

Eno pakiranje vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Priprava disperzije in dajanje

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

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal je treba dajati pred LV, temu pa sledi 5-FU. Zdravila ONIVYDE pegylated liposomal ne smete dajati v obliki bolusne injekcije ali nerazredčene disperzije.

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

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

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

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

EU/1/16/1130/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. oktober 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 16. julij 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Francija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

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

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

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

DSPC

holesterol

MPEG-2000-DSPE

saharozni oktasulfat

pufer HEPES

natrijev klorid

voda za injekcije

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za disperzijo za infundiranje.

43 mg/10 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intravenska uporaba po razredčenju

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

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

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

Citotoksično: ravnajte previdno; posebno odstranjevanje.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

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

EU/1/16/1130/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

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

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

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

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

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

43 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

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

Kaj je zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal in kako deluje

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

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

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

Za kaj uporabljamo zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom trebušne slinavke (rakom trebušne slinavke, ki se je že razširil drugje po telesu), ki so se predhodno zdravili zaradi raka z zdravilom, imenovanim gemcitabin. Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal se uporablja v kombinaciji z drugima zdraviloma za zdravljenje raka, imenovanimi 5-fluorouracil in levkovorin.

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

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

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

Ne uporabljajte zdravila ONIVYDE pegylated liposomal

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

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

Kaj storiti v primeru driske

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

Krvne preiskave in zdravstvene preiskave

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

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal

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

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

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

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

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

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

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

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

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal skupaj s hrano in pijačo

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

Nosečnost, dojenje in plodnost

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

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

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

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal vsebuje natrij

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

3. Kako se uporablja zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal

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

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

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

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

Po prejemu zdravila ONIVYDE pegylated liposomal boste prejeli še dve zdravili, levkovorin in 5-fluorouracil.

Zdravljenje se bo ponovilo na vsaka dva tedna.

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

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

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

Pojavijo se lahko naslednji drugi neželeni učinki:

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

- majhno število belih krvnih celic (nevtropenija in levkopenija), majhno število rdečih krvnih celic (anemija).
- majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija),
- driska (mehko ali vodeno in pogosto odvajanje blata),
- slabost in bruhanje,
- bolečine v želodcu ali črevesju,
- vnetje v ustih,
- izguba telesne mase,
- izguba teka,

- izguba telesne tekočine (dehidracija),
- nizka raven soli (elektrolitov) v telesu (npr. kalija, magnezija),
- nenavadno izpadanje las,
- utrujenost,
- omotica,
- otekanje in zadrževanje tekočine v mehkih tkivih (periferni edem),
- vnetje in otekanje črevesne sluznice (vnetje sluznic),
- povišana telesna temperatura,
- splošna oslabelost.

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

- mrzlica,
- okužbe, na primer glivične okužbe v ustih (oralna kandidoza), povišana telesna temperatura z nizkim številom belih krvnih celic (febrilna nevtropenija), okužba, povezana z dajanjem zdravila v veno,
- vnetje želodca in črevesa (gastroenteritis),
- sistemsko vnetje v telesu, ki ga povzroča okužba (sepsa),
- potencialno življenjsko nevarni zapleti z vnetjem celega telesa (septični šok),
- okužba pljuč (pljučnica),
- majhno število podvrste belih krvnih celic, imenovanih limfociti, ki imajo pomembno vlogo v imunskem sistemu (limfopenija),
- znižanje ravni nekaterih soli (elektrolitov) v telesu (npr. fosfata, natrija),
- nizka raven sladkorja v krvi (hipoglikemija),
- nespečnost,
- slab okus v ustih,
- sindrom, imenovan holinergični sindrom, ki vključuje znojenje, slinjenje in trebušne krče,
- nizek krvni tlak (hipotenzija),
- nastanek krvnega strdka v globoki veni (globoka venska tromboza) ali zapora glavne pljučne arterije ali ene izmed njenih vej (pljučna embolija) ali zapora zaradi krvnega strdka drugje v krvnem obtoku (embolija),
- okvara glasu, hripav ali pretirano zasopel glas,
- zasoplost,
- črevesno vnetje,
- hemoroidi,
- zvišana raven jetrnih encimov (alanin-aminotransferaze ali aspartat-aminotransferaze) pri laboratorijskih krvnih preiskavah,
- zvišana raven bilirubina (oranžno-rumenega pigmenta, odpadnega produkta normalnega razpada rdečih krvnih celic) v drugih laboratorijskih preiskavah, povezanih z delovanjem jeter,
- zvišanje drugih rezultatov laboratorijskih preiskav (zvišano mednarodno umerjeno razmerje), povezanih z delovanjem sistema strjevanja krvi,
- nenormalno nizka raven albumina v krvi (glavne beljakovine v telesu),
- srbenje,
- nenadne težave z delovanjem ledvic, ki lahko povzročijo hitro poslabšanje ali prenehanje delovanja ledvic,
- nenormalna reakcija na infuzijo, ki povzroči simptome, kot so zasoplost, pordelost, glavobol, tiščanje v prsih ali grlu,
- nenormalno zadrževanje tekočine v telesu, ki povzroči otekanje prizadetih tkiv (edem).

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

- sistemsko vnetje telesa, ki ga povzroča okužba žolčnika in žolčevodov (biliarna sepsa),
- alergijska reakcija na zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal (učinkovino ali pomožne snovi),
- zmanjšana razpoložljivost kisika za telesna tkiva,
- vnetje požiralnika,
- nastanek ali prisotnost krvnega strdka v žili – veni ali arteriji (tromboza)
- vnetje sluznice danke (zadnjega dela debelega črevesa),
- koprivnica (otekle, rdeče izbokline),
- kožni izpuščaji,

- vrsta izpuščaja, za katerega je značilen pojav ploskega rdečega območja na koži, prekritega z bunkicami (makulopapulozni izpuščaj),
- spremenjena barva nohtov.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- pordela koža.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ONIVYDE pegylated liposomal

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ONIVYDE pegylated liposomal

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

Izgled zdravila ONIVYDE pegylated liposomal in vsebina pakiranja

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

Eno pakiranje vsebuje eno vialo z 10 ml koncentrata.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

Proizvajalec

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Francija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Ísland

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**Priprava in dajanje zdravila ONIVYDE pegylated liposomal**

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

Ravnanje z zdravilom ONIVYDE pegylated liposomal in njegovo odstranjevanje

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

Priloga IV

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za irinotekan je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Na podlagi razpoložljivih podatkov o preobčutljivostnih reakcijah: angioedemu in anafilaktični/anafilaktoidni reakciji ter kožnih reakcijah (izpuščaju, urtikariji, eritemu in pruritusu), iz kliničnih študij, literature, spontanih poročil in glede na verjeten mehanizem delovanja, je PRAC mnenja, da je vzročna povezava med irinotekanom (liposomskimi oblikami) in takšnimi reakcijami vsaj razumno mogoča. PRAC je zaključil, da je potrebno ustrezno dopolniti informacije o zdravilih, ki vsebujejo irinotekan (liposomske oblike).

Na podlagi razpoložljivih podatkov o medsebojnem delovanju s flucitozinom kot predzdravilom 5-fluorouracila iz literature in glede na verjeten mehanizem delovanja, je PRAC mnenja, da je medsebojno delovanje med irinotekanom (liposomskimi oblikami) in flucitozinom vsaj razumno mogoče. PRAC je zaključil, da je potrebno ustrezno dopolniti informacije o zdravilih, ki vsebujejo irinotekan (liposomske oblike).

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za irinotekan odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) irinotekan (liposomske oblike) nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.