

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο των 10 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 43 mg άνυδρης ιρινοτεκάνης ελεύθερης βάσης (ως άλας οκταθεικής σακχαρόζης ιρινοτεκάνης σε πεγκυλιωμένο λιποσωμιακό σκεύασμα).

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 4,3 mg άνυδρης ιρινοτεκάνης ελεύθερης βάσης (ως άλας οκταθεικής σακχαρόζης ιρινοτεκάνης σε πεγκυλιωμένο λιποσωμιακό σκεύασμα).

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 0,144 mmol (3,31 mg) νατρίου.  
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση.  
Λευκή ως ελαφρώς κίτρινη αδιαφανής ισότονη λιποσωμιακή διασπορά.  
Το πυκνό διάλυμα έχει pH 7,2 και ωσμωμοριακότητα 295 mOsm/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ONIVYDE pegylated liposomal ενδείκνυται:

- σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη, 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) και λευκοβορίνη (LV) για την θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος,
- σε συνδυασμό με 5-FU και LV για την θεραπεία μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος σε ενήλικες ασθενείς που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη μετά από θεραπεία με βάση τη γεμισιταβίνη.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το ONIVYDE pegylated liposomal πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται σε ασθενείς μόνο από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν είναι ισοδύναμο με τα μη λιποσωμιακά σκευάσματα ιρινοτεκάνης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλάξ.

### Δοσολογία

Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν θα πρέπει να χορηγείται ως μεμονωμένος παράγοντας και θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι να μην είναι πλέον ανεκτό από τον ασθενή.

*Το ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη, 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*

Το ONIVYDE pegylated liposomal, η οξαλιπλατίνη, η λευκοβορίνη και η 5-φθοριοουρακίλη θα πρέπει να χορηγούνται διαδοχικά. Η συνιστώμενη δόση του ONIVYDE pegylated liposomal είναι 50 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως σε διάστημα 90 λεπτών, ακολουθούμενα από οξαλιπλατίνη 60 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως σε διάστημα 120 λεπτών, ακολουθούμενα από LV 400 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως σε

διάστημα 30 λεπτών, ακολουθούμενα από 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως σε διάστημα 46 ωρών. Αυτό το σχήμα θα πρέπει να χορηγείται κάθε 2 εβδομάδες. Η οξαλιπλατίνη θα πρέπει να διακόπτεται αν δεν είναι καλά ανεκτή και η θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV μπορεί να συνεχίζεται.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του ONIVYDE pegylated liposomal σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι είναι ομόζυγοι για το αλληλόμορφο UGT1A1\*28 δεν αλλάζει και παραμένει 50 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε διάστημα 90 λεπτών (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2)

*Το ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*

Το ONIVYDE pegylated liposomal, η λευκοβορίνη και η 5-φθοριοουρακίλη θα πρέπει να χορηγούνται διαδοχικά. Η συνιστώμενη δόση και σχήμα του ONIVYDE pegylated liposomal είναι 70 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως σε διάστημα 90 λεπτών, ακολουθούμενα από LV 400 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών, ακολουθούμενα από 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως σε διάστημα 46 ωρών, χορηγούμενα κάθε 2 εβδομάδες.

Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης μειωμένης δόσης έναρξης ONIVYDE pegylated liposomal ίσης με 50 mg/m<sup>2</sup> για ασθενείς που είναι γνωστό ότι είναι ομόζυγοι για το αλληλόμορφο UGT1A1\*28 (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal σε 70 mg/m<sup>2</sup>, εάν είναι ανεκτό σε συνεχόμενους κύκλους.

#### Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Συνιστάται η λήψη προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής από τους ασθενείς, με τυπικές δόσεις δεξαμεθαζόνης (ή ισοδύναμου κορτικοστεροειδούς) μαζί με έναν ανταγωνιστή 5-HT<sub>3</sub> (ή άλλο αντιεμετικό) τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την έγχυση του ONIVYDE pegylated liposomal.

#### Προσαρμογές δόσης

Όλες οι τροποποιήσεις της δόσης θα πρέπει να βασίζονται στη χειρότερη προηγούμενη τοξικότητα. Η δόση της LV δεν χρειάζεται προσαρμογή.

*Το ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη, 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*

### **Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσεων για ONIVYDE pegylated liposomal + οξαλιπλατίνη/5-FU/LV**

<i>Βαθμός τοξικότητας (τιμή) κατά NCI CTCAE†</i>	<b>Προσαρμογή των ONIVYDE pegylated liposomal/Οξαλιπλατίνης/5-FU</b>	
<b>Αιματολογικές τοξικότητες</b>		
<u>Ουδετεροπενία</u>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων να είναι $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ( $2 \times 10^9/\text{L}$ )	
<i>Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 (&lt; 1.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) ή Ουδετεροπενικός πυρετός</i>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στο 80% της αρχικής δόσης Μείωση της δόσης της οξαλιπλατίνης και της 5-FU κατά 20%
	<b>Δεύτερη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στο 65% της αρχικής δόσης Μείωση της δόσης της οξαλιπλατίνης και της 5-FU κατά ακόμη 15%

<b>Βαθμός τοξικότητας (τιμή) κατά NCI CTCAE†</b>	<b>Προσαρμογή των ONIVYDE pegylated liposomal/Οξαλιπλατίνης/5-FU</b>	
	<b>Τρίτη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στο 50% της αρχικής δόσης Μείωση της δόσης της οξαλιπλατίνης και της 5-FU κατά ακόμη 15%
	<b>Τέταρτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας
<u>Θρομβοπενία</u> <u>Λευκοπενία</u>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι ο αριθμός αιμοπεταλίων να είναι $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ( $100 \times 10^9/\text{L}$ ). Οι τροποποιήσεις της δόσης για λευκοπενία και θρομβοπενία βασίζονται στη βαθμολόγηση της τοξικότητας κατά NCI CTCAE και είναι οι ίδιες με τις άνω συνιστώμενες για την ουδετεροπενία.	
<b>Μη αιματολογικές τοξικότητες<sup>2</sup></b>		
<u>Διάρροια</u>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι να υποχωρήσει η διάρροια σε βαθμό $\leq 1$ (2-3 κενώσεις/ημέρα περισσότερες από τη συχνότητα κενώσεων πριν από τη θεραπεία).	
<i>Βαθμού 2</i>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι να υποχωρήσει η διάρροια σε βαθμό $\leq 1$ (2-3 κενώσεις/ημέρα περισσότερες από τη συχνότητα κενώσεων πριν από τη θεραπεία).	
<i>Βαθμού 3 ή 4</i>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στο 80% της αρχικής δόσης Μείωση της δόσης της οξαλιπλατίνης και της 5-FU κατά 20%
	<b>Δεύτερη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στο 65% της αρχικής δόσης Μείωση της δόσης της οξαλιπλατίνης και της 5-FU κατά ακόμη 15%
	<b>Τρίτη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στο 50% της αρχικής δόσης Μείωση της δόσης της οξαλιπλατίνης και της 5-FU κατά ακόμη 15%
	<b>Τέταρτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας
<u>Όλες οι άλλες τοξικότητες*</u> <i>Βαθμού 3 ή 4</i>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στο 80% της αρχικής δόσης Μείωση της δόσης της οξαλιπλατίνης και της 5-FU κατά 20%
	<b>Δεύτερη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στο 65% της αρχικής δόσης Μείωση της δόσης της οξαλιπλατίνης και της 5-FU κατά ακόμη 15%
	<b>Τρίτη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στο 50% της αρχικής δόσης Μείωση της δόσης της οξαλιπλατίνης και της 5-FU κατά ακόμη 15%
	<b>Τέταρτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας
<i>Για ναυτία και έμετο</i> <i>Βαθμού <math>\geq 3</math></i>	Μείωση της δόσης μόνο αν εμφανίζεται παρά την βέλτιστη αντιμεμετική θεραπεία	
<u>Σύνδρομο χειρός-ποδός:</u> <i>Βαθμού 3 ή 4</i>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας

<b>Βαθμός τοξικότητας (τιμή) κατά NCI CTCAE<sup>†</sup></b>	<b>Προσαρμογή των ONIVYDE pegylated liposomal/Οξαλιπλατίνης/5-FU</b>	
<u>Οποιοδήποτε βαθμού νευροπαρεγκεφαλιδική ή Βαθμού ≥ 2 καρδιακή τοξικότητα</u>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας
<u>Αναφυλακτική αντίδραση</u>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας
<u>Διάμεση πνευμονοπάθεια</u>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας

\* Εξαιρούνται η εξασθένηση και η ανορεξία,

<sup>†</sup> NCI CTCAE = Κοινά κριτήρια ορολογίας του εθνικού αντικαρκινικού ινστιτούτου για ανεπιθύμητες ενέργειες, τρέχουσα έκδοση.

Οι ασθενείς που είναι ομόζυγοι για το αλληλόμορφο UGT1A1\*28 θα πρέπει να ξεκινήσουν το ONIVYDE pegylated liposomal στην ίδια δόση και θα πρέπει να εφαρμόζονται οι ίδιες απαιτήσεις μείωσης της δόσης.

*Το ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*

Για ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία με 50 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE pegylated liposomal και η δόση τους δεν κλιμακώνεται στα 70 mg/m<sup>2</sup>, η συνιστώμενη πρώτη μείωση της δόσης είναι στα 43 mg/m<sup>2</sup> και η δεύτερη μείωση της δόσης είναι στα 35 mg/m<sup>2</sup>. Οι ασθενείς που χρειάζονται περαιτέρω μείωση της δόσης θα πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία.

Η δόση του ONIVYDE pegylated liposomal σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι είναι ομόζυγοι για το UGT1A1\*28 και δεν εμφανίζουν τοξικότητες που να σχετίζονται με το φάρμακο κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας (μειωμένη δόση 50 mg/m<sup>2</sup>) μπορεί να αυξηθεί σε συνολική δόση 70 mg/m<sup>2</sup> σε επόμενους κύκλους, με βάση την ανεκτικότητα του εκάστοτε ασθενούς.

**Πίνακας 2: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσεων για ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, για τοξικότητες βαθμού 3-4, για ασθενείς που δεν είναι ομόζυγοι για το UGT1A1\*28**

<b>Βαθμός τοξικότητας (τιμή) κατά NCI CTCAE<sup>1</sup></b>	<b>Προσαρμογή των ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (για ασθενείς που δεν είναι ομόζυγοι για το UGT1A1*28)</b>	
<b>Αιματολογικές τοξικότητες</b>		
<b><u>Ουδετεροπενία</u></b>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων να είναι $\geq 1.500$ κύτταρα/mm <sup>3</sup>	
<b>Βαθμού 3 ή βαθμού 4 (&lt; 1.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) ή ουδετεροπενικός πυρετός</b>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα 50 mg/m <sup>2</sup> Μείωση της δόσης της 5-FU κατά 25% (1.800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Δεύτερη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα 43 mg/m <sup>2</sup> Μείωση της δόσης της 5-FU κατά ακόμη 25% (1.350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Τρίτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας

<b>Βαθμός τοξικότητας (τιμή) κατά NCI CTCAE<sup>1</sup></b>	<b>Προσαρμογή των ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (για ασθενείς που δεν είναι ομόζυγοι για το UGT1A1*28)</b>	
<b><u>Θρομβοπενία</u></b> <b><u>Λευκοπενία</u></b>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι ο αριθμός αιμοπεταλίων να είναι $\geq 100.000$ αιμοπετάλια/ $\text{mm}^3$ Οι τροποποιήσεις της δόσης για λευκοπενία και θρομβοπενία βασίζονται στη βαθμολόγηση της τοξικότητας κατά NCI CTCAE και είναι οι ίδιες με αυτές που συνιστώνται για την ουδετεροπενία παραπάνω.	
<b>Μη αιματολογικές τοξικότητες<sup>2</sup></b>		
<b><u>Διάρροια</u></b>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι να υποχωρήσει η διάρροια σε βαθμό $\leq 1$ (2-3 κενώσεις/ημέρα περισσότερες από τη συχνότητα κενώσεων πριν από τη θεραπεία).	
<b>Βαθμού 2</b>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι να υποχωρήσει η διάρροια σε βαθμό $\leq 1$ (2-3 κενώσεις/ημέρα περισσότερες από τη συχνότητα κενώσεων πριν από τη θεραπεία).	
<b>Βαθμού 3 ή 4</b>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα $50 \text{ mg/m}^2$ Μείωση της δόσης της 5-FU κατά 25% ( $1.800 \text{ mg/m}^2$ )
	<b>Δεύτερη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα $43 \text{ mg/m}^2$ Μείωση της δόσης της 5-FU κατά ακόμη 25% ( $1.350 \text{ mg/m}^2$ )
	<b>Τρίτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας
<b><u>Ναυτία/έμετος</u></b>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι να υποχωρήσει η ναυτία/ο έμετος σε βαθμό $\leq 1$ ή στο βαθμό που ήταν κατά την αρχική αξιολόγηση	
<b>Βαθμού 3 ή 4 (παρά την αντιεμετική θεραπεία)</b>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Βελτιστοποίηση της αντιεμετικής θεραπείας Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα $50 \text{ mg/m}^2$
	<b>Δεύτερη εμφάνιση</b>	Βελτιστοποίηση της αντιεμετικής θεραπείας Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα $43 \text{ mg/m}^2$
	<b>Τρίτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας
<b><u>Ηπατική, νεφρική, αναπνευστική ή άλλη<sup>2</sup> τοξικότητα</u></b> <b>Βαθμού 3 ή 4</b>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι να υποχωρήσει η ανεπιθύμητη ενέργεια σε βαθμό $\leq 1$	
	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα $50 \text{ mg/m}^2$ Μείωση της δόσης της 5-FU κατά 25% ( $1.800 \text{ mg/m}^2$ )
	<b>Δεύτερη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα $43 \text{ mg/m}^2$ Μείωση της δόσης της 5-FU κατά ακόμη 25% ( $1.350 \text{ mg/m}^2$ )

<b>Βαθμός τοξικότητας (τιμή) κατά NCI CTCAE<sup>1</sup></b>	<b>Προσαρμογή των ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (για ασθενείς που δεν είναι ομόζυγοι για το UGT1A1*28)</b>	
	<b>Τρίτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας
<b>Αναφυλακτική αντίδραση</b>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας
<b>Διάμεση πνευμονοπάθεια</b>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας

<sup>1</sup> NCI CTCAE = Κοινά κριτήρια ορολογίας του εθνικού αντικαρκινικού ινστιτούτου για ανεπιθύμητες ενέργειες, τρέχουσα έκδοση

<sup>2</sup> Εξαιρούνται η εξασθένιση και η ανορεξία. Η εξασθένιση και η ανορεξία βαθμού 3 δεν χρειάζονται προσαρμογή της δόσης.

**Πίνακας 3: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσεων για ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, για τοξικότητες βαθμού 3-4, σε ασθενείς που είναι ομόζυγοι για το UGT1A1\*28**

<b>Βαθμός τοξικότητας (τιμή) κατά NCI CTCAE<sup>1</sup></b>	<b>Προσαρμογή των ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (για ασθενείς που είναι ομόζυγοι για το UGT1A1*28 χωρίς προηγούμενη αύξηση<sup>3</sup> στα 70 mg/m<sup>2</sup>)</b>	
<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>2</sup> βαθμού 3 ή 4</b>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι να υποχωρήσει η ανεπιθύμητη ενέργεια σε βαθμό ≤ 1	
	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα 43 mg/m <sup>2</sup> Τροποποίηση της δόσης της 5-FU όπως στον πίνακα 1
	<b>Δεύτερη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα 35 mg/m <sup>2</sup> Τροποποίηση της δόσης της 5-FU όπως στον πίνακα 1
	<b>Τρίτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας
<b>Αναφυλακτική αντίδραση</b>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας
<b>Διάμεση πνευμονοπάθεια</b>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας

<sup>1</sup> NCI CTCAE = Κοινά κριτήρια ορολογίας του εθνικού αντικαρκινικού ινστιτούτου για ανεπιθύμητες ενέργειες, τρέχουσα έκδοση

<sup>2</sup> Εξαιρούνται η εξασθένιση και η ανορεξία. Η εξασθένιση και η ανορεξία βαθμού 3 δεν χρειάζονται προσαρμογή της δόσης.

<sup>3</sup> Σε περίπτωση αύξησης της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal σε 70 mg/m<sup>2</sup>, εάν είναι ανεκτό σε συνεχόμενους κύκλους, οι συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσεων θα πρέπει να ακολουθούν τον Πίνακα 2.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχει διεξαχθεί καμία αποκλειστική μελέτη για την ηπατική δυσλειτουργία με το ONIVYDE pegylated liposomal. Η χρήση του ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με τιμή χολερυθρίνης > 2,0 mg/dl ή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) και αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) > 2,5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) ή > 5 φορές το ULN, εάν υπάρχουν ηπατικές μεταστάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχει διεξαχθεί καμία αποκλειστική μελέτη για τη νεφρική δυσλειτουργία με το ONIVYDE pegylated liposomal. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία βαριάς μορφής (CLCr < 30 ml/min).

### *Ηλικιωμένοι*

Το σαράντα-εννιά τοις εκατό (49,6%) στη NAPOLI-3 και το σαράντα-ένα τοις εκατό (41%) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal ήταν  $\geq 65$  ετών. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ONIVYDE pegylated liposomal σε παιδιά και εφήβους ηλικίας  $\leq 18$  ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το ONIVYDE pegylated liposomal προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Το πυκνό διάλυμα πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση και να χορηγείται ως μία μεμονωμένη ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 90 λεπτών. Για περισσότερες λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο 6.6.

### *Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος*

Το ONIVYDE pegylated liposomal είναι ένα κυτταροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν. Συνιστάται η χρήση γαντιών, προστατευτικών γυαλιών και προστατευτικού ρουχισμού κατά τον χειρισμό ή τη χορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal. Τα μέλη του προσωπικού που είναι έγκυες δεν θα πρέπει να χειρίζονται το ONIVYDE pegylated liposomal.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Ιστορικό υπερευαισθησίας βαριάς μορφής στην ιρινοτεκάνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Γενικές

Το ONIVYDE pegylated liposomal είναι ένα λιποσωμιακό σκεύασμα ιρινοτεκάνης με διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες συγκριτικά με τη μη λιποσωμιακή ιρινοτεκάνη. Η συγκέντρωση και η περιεκτικότητα της δόσης είναι διαφορετικές συγκριτικά με τις μη λιποσωμιακές ιρινοτεκάνες. Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν είναι ισοδύναμο με άλλα μη λιποσωμιακά σκευάσματα ιρινοτεκάνης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλάξ.

Στον περιορισμένο αριθμό ασθενών με προηγούμενη έκθεση σε μη λιποσωμιακή ιρινοτεκάνη, δεν έχει καταδειχθεί κάποιο όφελος από το ONIVYDE pegylated liposomal.

### Μυελοκαταστολή/ουδετεροπενία

Συνιστάται παρακολούθηση με γενικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει κίνδυνος ουδετεροπενίας, καθώς και τη σημασία του πυρετού. Η εμπύρετη ουδετεροπενία (θερμοκρασία σώματος  $> 38$  °C και αριθμός ουδετερόφιλων  $\leq 1.000$  κύτταρα/mm<sup>3</sup>) θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επειγόντως στο νοσοκομείο, με ενδοφλέβια αντιβιοτικά ευρέος φάσματος. Σηψαιμία με ουδετεροπενικό πυρετό και επακόλουθη σηπτική καταπληξία με μοιραία έκβαση έχουν παρατηρηθεί



σε ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος που έλαβαν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal.

Σε ασθενείς που αντιμετώπισαν αιματολογικά συμβάντα βαριάς μορφής, συνιστάται η μείωση της δόσης ή η διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με ανεπάρκεια μυελού των οστών βαριάς μορφής δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal.

Το ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας της κοιλίας αυξάνει τον κίνδυνο ουδετεροπενίας βαριάς μορφής και εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal.

Συνιστάται στενή παρακολούθηση με εξετάσεις αίματος, ενώ θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης αυξητικών παραγόντων μυελοκυττάρων για ασθενείς με ιστορικό ακτινοβολίας της κοιλίας. Θα πρέπει να είστε προσεκτικοί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ONIVYDE pegylated liposomal ταυτόχρονα με ακτινοβολία.

Οι ασθενείς με ανεπαρκή γλυκουρονιδίωση της χολερυθρίνης, όπως αυτοί με σύνδρομο Gilbert, μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μυελοκαταστολής κατά τη λήψη θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal.

#### Ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις και εμβόλια

Η χορήγηση εμβολίων με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή λόγω χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένου του ONIVYDE pegylated liposomal, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις. Συνεπώς, ο εμβολιασμός με εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται. Επιτρέπεται η χορήγηση εμβολίων με θανατωμένους ή αδρανοποιημένους μικροοργανισμούς. Ωστόσο, η ανταπόκριση σε αυτά τα εμβόλια μπορεί να είναι μειωμένη.

#### Αλληλεπιδράσεις με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4

Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται με ισχυρούς επαγωγείς του ενζύμου CYP3A4 όπως αντισπασμωδικά (φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη ή καρβαμαζεπίνη), ριφαμπίνη, ριφαμπουτίνη και βαλσαμόχορτο (St. John's wort), εκτός εάν δεν υπάρχουν άλλες εναλλακτικές επιλογές θεραπείας. Η κατάλληλη δόση έναρξης για ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα αντισπασμωδικά ή άλλους ισχυρούς επαγωγείς δεν έχει καθοριστεί. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο υποκατάστασής τους με θεραπείες που δεν προκαλούν ενζυμική επαγωγή τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Αλληλεπιδράσεις με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή ισχυρούς αναστολείς του UGT1A1

Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται με ισχυρούς αναστολείς του ενζύμου CYP3A4 (π.χ. χυμό γκρέιπφρουτ, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, λοπιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελαπρεβίρη, βορικοναζόλη). Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 1 εβδομάδα πριν από την έναρξη της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal.

Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται με ισχυρούς αναστολείς του UGT1A1 (π.χ. αταζαναβίρη, γεμφιβροζίλη, ινδιναβίρη), εκτός εάν δεν υπάρχουν άλλες εναλλακτικές επιλογές θεραπείας.

#### Διάρροια

Το ONIVYDE pegylated liposomal μπορεί να προκαλέσει σοβαρή και επικίνδυνη για τη ζωή διάρροια. Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με απόφραξη του εντέρου και χρόνια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Διάρροια μπορεί να παρουσιαστεί πρώιμα (εμφάνιση σε  $\leq 24$  ώρες μετά την έναρξη χορήγησης του ONIVYDE pegylated liposomal) ή όψιμα ( $> 24$  ώρες) (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρώιμη διάρροια ή χολινεργικά συμπτώματα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης προφυλακτικής και θεραπευτικής αγωγής με ατροπίνη, εκτός εάν αντενδείκνυται. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν τον κίνδυνο καθυστερημένης διάρροιας, που

μπορεί να είναι εξουθενωτική και, σε σπάνιες περιπτώσεις, απειλητική για τη ζωή, καθώς οι επίμονες χαλαρές ή υδαρείς κενώσεις μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση, διαταραχές των ηλεκτρολυτών, κολίτιδα, εξέλκωση του γαστρεντερικού (ΓΕ) σωλήνα, λοίμωξη ή σηψαιμία.

Μόλις παρουσιαστεί η πρώτη υγρή κένωση, ο ασθενής θα πρέπει να ξεκινήσει να πίνει μεγάλες ποσότητες ποτών που περιέχουν ηλεκτρολύτες. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν άμεσα διαθέσιμη λοπεραμίδη (ή ισοδύναμο) για την έναρξη της θεραπείας για όψιμη διάρροια. Θα πρέπει να ξεκινήσει η χρήση λοπεραμίδης κατά την πρώτη εμφάνιση όχι καλά σχηματισμένων ή χαλαρών κοπράνων ή κατά την πιο πρώιμη εμφάνιση κενώσεων με συχνότητα υψηλότερη από την κανονική (μέγιστο 16 mg/ημέρα). Θα πρέπει να χορηγείται λοπεραμίδη μέχρι ο ασθενής να παραμείνει χωρίς διάρροια για τουλάχιστον 12 ώρες. Για να αποφύγετε τη σοβαρή διάρροια, σταματήστε όλα τα προϊόντα που περιέχουν λακτόζη, διατηρήστε την ενυδάτωση και ακολουθήστε μια διατροφή χαμηλή σε λιπαρά. Εάν η διάρροια εμμένει ενόσω ο ασθενής λαμβάνει λοπεραμίδη για περισσότερες από 24 ώρες, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσθήκης αντιβιοτικής υποστήριξης από του στόματος (π.χ. φθοριοκινολόνη για 7 ημέρες). Η λοπεραμίδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για πάνω από 48 διαδοχικές ώρες λόγω του κινδύνου παραλυτικού ειλεού. Εάν η διάρροια εμμένει για περισσότερες από 48 ώρες, διακόψτε τη χορήγηση λοπεραμίδης, παρακολουθήστε και αναπληρώστε τους υγρούς ηλεκτρολύτες και συνεχίστε την υποστήριξη με αντιβιοτικά μέχρι να υποχωρήσουν τα συνοδά συμπτώματα.

Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει ένας νέος κύκλος θεραπείας μέχρι η διάρροια να υποχωρήσει σε βαθμό  $\leq 1$  (2-3 κενώσεις/ημέρα περισσότερες από τη συχνότητα κενώσεων πριν από τη θεραπεία). Μετά από διάρροια βαθμού 3 ή 4, η επόμενη δόση του ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να μειωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Χολινεργικές αντιδράσεις

Η πρώιμη εμφάνιση διάρροιας μπορεί να συνοδεύεται από χολινεργικά συμπτώματα όπως ρινίτιδα, αυξημένη έκκριση σιέλου, έξαψη, διαφόρηση, βραδυκαρδία, μύση και υπερπερισταλισμός. Σε περίπτωση εμφάνισης χολινεργικών συμπτωμάτων, θα πρέπει να χορηγηθεί ατροπίνη.

#### Αντίδραση υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων οξείων αντιδράσεων στην έγχυση

Αναφέρθηκαν αντιδράσεις στην έγχυση, που περιλαμβάνουν κυρίως εξάνθημα, κνίδωση, περικογχικό οίδημα ή κνησμό, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal. Παρουσιάστηκαν νέα συμβάντα (όλα βαθμού 1 ή βαθμού 2), γενικά πρώιμα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal, και μόνο 2 από τους 10 ασθενείς παρουσίασαν συμβάντα μετά την πέμπτη δόση. Ενδέχεται να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της οξείας αντίδρασης στην έγχυση, αναφυλακτική/αναφυλακτοειδής αντίδραση και αγγειοοίδημα. Το ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας βαριάς μορφής (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Προηγούμενη επέμβαση Whipple

Οι ασθενείς με ιστορικό επέμβασης Whipple παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων μετά τη λήψη ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με 5-FU και λευκοβορίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία λοιμώξεων.

#### Αγγειακές διαταραχές

Το ONIVYDE pegylated liposomal έχει συσχετιστεί με θρομβοεμβολικά επεισόδια όπως πνευμονική εμβολή, φλεβική θρόμβωση και αρτηριακή θρομβοεμβολή. Πρέπει να λαμβάνεται λεπτομερές ιατρικό ιστορικό προκειμένου να εντοπίζονται οι ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου εκτός από το υποκείμενο νεόπλασμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα της θρομβοεμβολής και να έχουν ενημερωθεί να επικοινωνούν αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσηλευτή τους σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων σημείων ή συμπτωμάτων.

## Πνευμονική τοξικότητα

Παρουσιάστηκαν συμβάντα τύπου διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD) που οδήγησαν σε θανάτους, σε ασθενείς που λάμβαναν μη λιποσωμιακή ιρινοτεκάνη. Στη μελέτη NAPOLI-3, το 0,3% των ασθενών που λάμβαναν ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη και 5-FU/LV εμφάνισαν πνευμονίτιδα. Στους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται η προϋπάρχουσα πνευμονοπάθεια, η χρήση πνευμονοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, παραγόντων διέγερσης αποικιών ή η λήψη προηγούμενης ακτινοθεραπείας. Οι ασθενείς με παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αναπνευστικά συμπτώματα πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Σε μικρό ποσοστό ασθενών που εγγράφηκαν σε μια κλινική μελέτη με την ιρινοτεκάνη, παρατηρήθηκε ένα δικτυο-οζώδες μοτίβο στην ακτινογραφία θώρακα. Σε περίπτωση νέας ή προοδευτικά εξελισσόμενης δύσπνοιας, βήχα και πυρετού θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal, για όσο διάστημα εκκρεμεί η διαγνωστική εκτίμηση. Το ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση ILD (βλ. παράγραφο 4.2).

## Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με υπερχολερυθριναιμία είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις ολικής SN-38 (βλ. παράγραφο 5.2) και, συνεπώς, ο κίνδυνος ουδετεροπενίας είναι αυξημένος. Θα πρέπει να πραγματοποιείται τακτική παρακολούθηση με γενικές εξετάσεις αίματος σε ασθενείς με ολική χολερυθρίνη 1,0-2,0 mg/dl. Θα πρέπει να είστε προσεκτικοί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη > 2 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]· τρανσαμινάσες > 5 φορές το ULN). Απαιτείται προσοχή όταν το ONIVYDE pegylated liposomal χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία.

## Ελλιποβαρείς ασθενείς (δείκτης μάζας σώματος < 18,5 kg/m<sup>2</sup>)

Στην NAPOLI-1, 5 από τους 8 ελλιποβαρείς ασθενείς παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4, κυρίως μυελοκαταστολή, ενώ για 7 από τους 8 ασθενείς απαιτήθηκε τροποποίηση της δόσης, όπως καθυστέρηση, μείωση ή διακοπή της δόσης. Θα πρέπει να είστε προσεκτικοί κατά τη χρήση του ONIVYDE pegylated liposomal σε ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος <18,5 kg/m<sup>2</sup>.

## Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 33,1 mg νάτριο ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με το 1,65% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2g νατρίου για έναν ενήλικα.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Οι πληροφορίες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με το ONIVYDE pegylated liposomal αντλούνται από τη δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία για τη μη λιποσωμιακή ιρινοτεκάνη.

### Αλληλεπίδραση που επηρεάζει τη χρήση του ONIVYDE pegylated liposomal

#### *Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4*

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μη λιποσωμιακή ιρινοτεκάνη και τα αντισπασμωδικά φάρμακα φαιντοϊνη, φαινοβαρβιτάλη ή καρβαμαζεπίνη που επάγουν το ένζυμο CYP3A4 έχουν σημαντικά μειωμένη έκθεση στην ιρινοτεκάνη (μείωση της AUC κατά 12% με βαλσαμόχορτο (St John's wort), 57%-79% με φαιντοϊνη, φαινοβαρβιτάλη ή καρβαμαζεπίνη) και στο SN-38 (μείωση της AUC κατά 42% με βαλσαμόχορτο (St John's wort), 36%-92% με φαιντοϊνη, φαινοβαρβιτάλη ή καρβαμαζεπίνη). Συνεπώς, η συγχορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal με επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεση στο ONIVYDE pegylated liposomal.

#### *Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και αναστολείς του UGT1A1*

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μη λιποσωμιακή ιρινοτεκάνη και κετοκοναζόλη, έναν αναστολέα του CYP3A4 και του UGT1A1, έχουν αυξημένη έκθεση στο SN-38 κατά 109%. Συνεπώς,

η συγχορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal με άλλους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. χυμό γκρέιπφρουτ, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, λοπιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελαπρεβίρη, βορικοναζόλη) μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στο ONIVYDE pegylated liposomal. Με βάση τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μεταξύ μη λιποσωματικής ιρινοτεκάνης και κετοκοναζόλης, η συγχορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal με άλλους αναστολείς του UGT1A1 (π.χ. αταζαναβίρη, γεμφιβροζίλη, ινδιναβίρη, ρεγοραφενίμη) μπορεί επίσης να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στο ONIVYDE pegylated liposomal.

Η συγχορήγηση ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV δεν μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική του ONIVYDE pegylated liposomal με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση.

*Αντινεοπλασματικοί παράγοντες* (συμπεριλαμβανομένης της φλουκυτοσίνης ως προφάρμακο για την 5-φθοροουρακίλη)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ιρινοτεκάνης, όπως η μυελοκαταστολή, μπορεί να επιδεινωθούν από άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες που έχουν παρόμοιο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών.

Δεν είναι γνωστή καμία αλληλεπίδραση του ONIVYDE pegylated liposomal με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal και για 7 μήνες από εκεί και έπειτα. Οι άνδρες θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal και για 4 μήνες από εκεί και έπειτα.

##### Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση του ONIVYDE pegylated liposomal στις έγκυες γυναίκες. Το ONIVYDE pegylated liposomal μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο κατά τη χορήγηση σε έγκυο γυναίκα, καθώς το κύριο συστατικό, η ιρινοτεκάνη, έχει αποδειχθεί ότι είναι εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, με βάση τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης της ιρινοτεκάνης, το ONIVYDE pegylated liposomal δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν χρησιμοποιηθεί το ONIVYDE pegylated liposomal κατά τη διάρκεια της κύησης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει θεραπεία, η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τους δυνητικούς κινδύνους για το έμβρυο.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ONIVYDE pegylated liposomal ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω του ενδεχομένου για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του ONIVYDE pegylated liposomal σε θηλάζοντα βρέφη, το ONIVYDE pegylated liposomal αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να θηλάσουν μέχρι και ένα μήνα μετά την τελευταία δόση.

##### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την επίδραση του ONIVYDE pegylated liposomal στην ανθρώπινη γονιμότητα. Η μη λιποσωματική ιρινοτεκάνη καταδείχθηκε ότι προκαλεί ατροφία των ανδρικών και γυναικείων αναπαραγωγικών οργάνων μετά από πολλαπλές ημερήσιες δόσεις ιρινοτεκάνης σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Πριν την έναρξη της χορήγησης ONIVYDE pegylated liposomal εξετάστε το ενδεχόμενο να συμβουλευέστε τους ασθενείς σχετικά με τη διατήρηση γαμετών.

#### 4.7 **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το ONIVYDE pegylated liposomal έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

#### 4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

##### *Το ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη, 5- φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη (NALIRIFOX):*

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, που σχετίζονται με τη χορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal, αναφέρθηκαν σε 370 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη/5-FU/LV, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση  $\geq 20\%$ ) ήταν διάρροια, ναυτία, έμετος, μειωμένη όρεξη, κόπωση, εξασθένιση, ουδετεροπενία, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων και αναιμία. Οι πιο συχνές, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 5\%$  Βαθμού 3 ή 4) ήταν διάρροια, ναυτία, έμετος, μειωμένη όρεξη, κόπωση, εξασθένιση, ουδετεροπενία, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, αναιμία και υποκαλαιμία. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 2\%$ ) ήταν διάρροια, ναυτία, έμετος και αφυδάτωση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το ONIVYDE pegylated liposomal, οι οποίες οδήγησαν στην οριστική διακοπή του, εμφανίστηκαν στο 9,5 % των ασθενών. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή ήταν η ουδετεροπενία.

Μειώσεις της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (ανεξάρτητα από την αξιολόγηση της αιτιότητας), σημειώθηκαν στο 52,4% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούσαν μείωση της δόσης ( $\geq 5\%$ ) ήταν διάρροια, ναυτία, ουδετεροπενία και μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων.

Το ONIVYDE pegylated liposomal διακόπηκε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (ανεξάρτητα από την αξιολόγηση της αιτιότητας), στο 1,9% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούσαν διακοπή ήταν αντιδράσεις υπερευαισθησίας και σχετιζόμενες με την έγχυση που εμφανίστηκαν στο 0,5% των ασθενών.

##### *Το ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με 5- φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετιζόμενες με τη χορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal, αναφέρθηκαν σε 264 ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος που έλαβαν θεραπεία μετά από εξέλιξη της νόσου ακολουθούμενη από θεραπεία με βάση τη γεμισατρίνη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση  $\geq 20\%$ ) του ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV ήταν οι εξής: διάρροια, ναυτία, έμετος, μειωμένη όρεξη, ουδετεροπενία, κόπωση, εξασθένιση, αναιμία, στοματίτιδα και πυρεξία. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 2\%$ ) της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal ήταν διάρροια, έμετος, εμπύρετη ουδετεροπενία, ναυτία, πυρεξία, σηψαιμία, αφυδάτωση, σηπτική καταπληξία, πνευμονία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και θρομβοπενία.

Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας ήταν 11% για το σκέλος του ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή ήταν η λοίμωξη και η διάρροια για το σκέλος του ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτή την ενότητα προέρχονται από δεδομένα μελετών και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του ONIVYDE pegylated liposomal.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ONIVYDE pegylated liposomal συνοψίζονται παρακάτω και παρουσιάζονται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατηγορία συχνότητας (Πίνακας 4). Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος και κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες

παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι κατηγορίες συχνοτήτων που χρησιμοποιούνται για τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )\* και μη γνωστές (δε μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal**

Συχνότητα SOC*	Σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη/5-FU/LV (στην NAPOLI-3)	Σε συνδυασμό με 5-FU/LV (στην NAPOLI-1 και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία)
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>		
Συχνές	Σηψαιμία, Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, Λοίμωξη από Candida, Ρινοφαρυγγίτιδα	Σηπτική καταπληξία, Σηψαιμία, Πνευμονία, Εμπύρετη ουδετεροπενία, Γαστρεντερίτιδα, Καντιντίαση του στόματος
Όχι συχνές	Εκκολπωματίτιδα, Πνευμονία, Απόστημα του πρωκτού, Εμπύρετη λοίμωξη, Γαστρεντερίτιδα, Λοίμωξη βλεννογόνου, Μυκητιασική λοίμωξη του στόματος, Λοίμωξη από Clostridium difficile, Επιπεφυκίτιδα, Δοθίνας, Απλός έρπητας, Λαρυγγίτιδα, Περιοδοντίτιδα, Εξάνθημα φλυκταινώδες, Παραρρινοκολπίτιδα, Οδοντική λοίμωξη, Αιδοιοκολπική μυκητίαση	Σηψαιμία από τα χοληφόρα
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων)</b>		
Όχι συχνές	Περιογκικό οίδημα	
<b>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</b>		
Πολύ συχνές	Αναιμία, Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία	Ουδετεροπενία, Λευκοπενία, Αναιμία, Θρομβοπενία
Συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία, Λευκοπενία, Λεμφοπενία	Λεμφοπενία
Όχι συχνές	Πανκυτταροπενία, Αιμολυτική αναιμία	
<b>Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος</b>		
Όχι συχνές	Υπερευαισθησία	Υπερευαισθησία
Μη γνωστές		Αναφυλακτική/Αναφυλακτοειδής αντίδραση, Αγγειοοίδημα
<b>Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές</b>		
Πολύ συχνές	Υποκαλιαιμία, Μειωμένη όρεξη	Υποκαλιαιμία, Υπομαγνησιαμία, Αφυδάτωση, Μειωμένη όρεξη
Συχνές	Αφυδάτωση, Υπονατρία, Υποφωσφαταιμία, Υπομαγνησιαμία, Υποαλβουμιναιμία, Υπασβεστιαμία	Υπογλυκαιμία, Υπονατρία, Υποφωσφαταιμία
Όχι συχνές	Διαταραχή ισορροπίας των ηλεκτρολυτών, Υπερασβεστιαμία, Κυτταρικός θάνατος, Υποχλωραιμία, Ποδάγρα, Υπεργλυκαιμία, Υπερκαλιαιμία, Ανεπάρκεια σιδήρου, Υποσιτισμός	
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>		
Συχνές		Αϋπνία
Όχι συχνές	Αϋπνία, Συγχυτική κατάσταση, Κατάθλιψη, Νεύρωση	
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>		
Πολύ συχνές	Περιφερική νευροπάθεια, Δυσγευσία, Παιραισθησία	Ζάλη

Συχνές	Τρόμος, Νευροτοξικότητα, Δυσαισθησία, Χολινεργικό σύνδρομο, Κεφαλαλγία, Ζάλη	Χολινεργικό σύνδρομο, Δυσγευσία
Όχι συχνές	Επιληπτική κρίση, Εγκεφαλική αιμορραγία, Εγκεφαλική ισχαιμία, Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Ανοσμία, Αγευσία, Διαταραχή ισορροπίας, Υπερυπνία, Υπαισθησία, Νοητική αναπηρία, Λήθαργος, Εξασθένηση της μνήμης, Προσυγκοπή, Συγκοπή, Παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	
<b>Διαταραχές του οφθαλμού</b>		
Συχνές	Όραση θαμπή	
Όχι συχνές	Ερεθισμός οφθαλμού, Μειωμένη οπτική οξύτητα	
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>		
Όχι συχνές	Τίγγος	
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>		
Συχνές	Ταχυκαρδία	Υπόταση
Όχι συχνές	Στηθάγχη, Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, Αίσθημα παλμών	
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>		
Συχνές	Υπόταση, Θρομβοεμβολικά συμβάντα	Πνευμονική εμβολή, Θρομβοεμβολικά συμβάντα
Όχι συχνές	Υπέρταση, Περιφερική αίσθηση ψυχρού, Αιμάτωμα, Φλεβίτιδα	
<b>Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου</b>		
Συχνές	Πνευμονική εμβολή, Λόξυγας, Δύσπνοια, Επίσταξη	Δύσπνοια, Δυσφωνία
Όχι συχνές	Στοματοφαρυγγικό άλγος, Βήχας, Υπεροξυγόνωση, Ρινική φλεγμονή, Ατελεκτασία, Δυσφωνία, Πνευμονίτιδα	Υποξία
<b>Γαστρεντερικές διαταραχές</b>		
Πολύ συχνές	Διάρροια, Ναυτία, Έμετος, Κοιλιακό άλγος/δυσφορία, Στοματίτιδα	Διάρροια, Έμετος, Ναυτία, Κοιλιακό άλγος, Στοματίτιδα
Συχνές	Κολίτιδα, Εντεροκολίτιδα, Δυσκοιλιότητα, Ξηρό στόμα, Μετεωρισμός, Διάταση κοιλίας, Δυσπεψία, Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος, Αιμορροΐδες, Δυσφαγία	Κολίτιδα, Αιμορροΐδες
Όχι συχνές	Γαστρεντερική τοξικότητα, Απόφραξη δωδεκαδακτύλου, Ακράτεια πρωκτού, Αφθώδες έλκος Δυσαισθησία του στόματος, Άλγος στόματος, Διαταραχή της γλώσσας, Ραγάδα του πρωκτού, Γωνιακή χειλίτιδα, Δυσχεσία, Στοματική παραισθησία, Οδοντική τερηδόνα, Ερυγή, Γαστρική διαταραχή, Γαστρίτιδα, Διαταραχή των ούλων, Άλγος των ούλων, Αιματοχεσία, Υπεραισθησία οδόντων, Παραλυτικός ειλεός, Πρήξιμο χείλους, Εξέλκωση στόματος, Σπασμός του οισοφάγου, Περιοδοντική νόσος, Αιμορραγία ορθού	Οισοφαγίτιδα, Πρωκτιτίδα
<b>Ηπατοχολικές διαταραχές</b>		
Συχνές	Υπερχολερυθριναιμία	Υποαλβουμιναιμία
Όχι συχνές	Χολαγγειΐτιδα, Τοξική ηπατίτιδα, Χολόσταση, Ηπατική κυτταρόλυση	

<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		
Πολύ συχνές	Αλωπεκία	Αλωπεκία
Συχνές	Ξηρό δέρμα, Σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, Εξάνθημα, Υπέρχρωση του δέρματος	Κνησμός
Όχι συχνές	Κνησμός, Υπεριδρωσία, Δερματίτιδα πομφολυγώδης, Δερματίτιδα αποφολιδωτική γενικευμένη, Ερύθημα, Τοξικότητα ονύχων, Βλατίδα, Πετέχειες, Ψωρίαση, Ευαίσθητο δέρμα, Αποφολίδωση δέρματος, Δερματική βλάβη, Τηλεαγγειεκτασία, Κνίδωση	Κνίδωση, Εξάνθημα, Αποχρωματισμός όνυχα
Μη γνωστές		Ερύθημα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		
Συχνές	Μυϊκή αδυναμία, Μυαλγία, Μυϊκοί σπασμοί	
Όχι συχνές	Αρθραλγία, Πόνος σε ράχη, Οστικό άλγος, Άλγος σε άκρο, Πολυαρθρίτιδα	
<b>Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος</b>		
Συχνές	Οξεία νεφρική βλάβη	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Όχι συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία, Νεφρική ανεπάρκεια, Δυσουρία, Πρωτεϊνουρία	
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>		
Όχι συχνές	Αιδοιοκολπική ξηρότητα	
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης</b>		
Πολύ συχνές	Εξασθένιση, Φλεγμονή βλεννογόνου	Πυρεξία, Περιφερικό οίδημα, Φλεγμονή βλεννογόνου, Εξασθένιση
Συχνές	Πυρεξία, Οίδημα, Ρίγη	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, Οίδημα
Όχι συχνές	Αίσθημα κακουχίας, Επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης, Φλεγμονή, Σύνδρομο πολυοργανικής δυσλειτουργίας, Γριπώδης συνδρομή, Μη καρδιακό θωρακικό άλγος, Άλγος μασχάλης, Θωρακικό άλγος, Υποθερμία, Άλγος, Διόγκωση προσώπου, Δυσανεξία στη θερμοκρασία, Ξήρωση	
<b>Διερευνήσεις</b>		
Πολύ συχνές	Σωματικό βάρος μειωμένο	Σωματικό βάρος μειωμένο
Συχνές	Αυξημένες τρανσαμινάσες (ALT και AST), Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Αυξημένη χολερυθρίνη, Αυξημένες τρανσαμινάσες (ALT και AST), Αυξημένος διεθνής κανονικοποιημένος λόγος
Όχι συχνές	Αυξημένος διεθνής κανονικοποιημένος λόγος, Μειωμένη ολική πρωτεΐνη, Μειωμένη νεφρική καθάρση κρεατινίνης, Ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο QT, Αυξημένος αριθμός μονοκυττάρων, Αυξημένη τροπονίνη I	
<b>Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση</b>		
Συχνές	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση	

\* Οι σπάνια εμφανιζόμενες ενέργειες δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τη μελέτη NAPOLI-1 λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών



### Μυελοκαταστολή

*ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη, 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*  
Θανατηφόρα συμβάντα με εμπύρετη ουδετεροπενία ή πανκυτταροπενία, καθεμία από τις οποίες συνέβη στο 0,3% των ασθενών που ήταν στο σκέλος του NALIRIFOX.

*ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*  
Η μυελοκαταστολή (ουδετεροπενία/λευκοπενία, θρομβοπενία και αναιμία) ήταν πιο συχνή στο σκέλος ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου 5-FU/LV.

### Ουδετεροπενία/λευκοπενία

*ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη, 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*  
Λευκοπενία βαθμού 3 ή 4 παρουσιάστηκε στο 0,8% των ασθενών που έλαβαν NALIRIFOX. Στη NAPOLI-3, όπου το ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη/5-FU/LV (NALIRIFOX) συγκρίθηκε με τη γεμισιταβίνη σε συνδυασμό με nab-πακλιταξέλη (Gem+NabP), τα δεδομένα ασφάλειας έδειξαν ότι αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα ουδετεροπενίας στο σκέλος Gem+NabP. Ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων και εμπύρετη ουδετεροπενία εμφανίστηκε σε 14,1%, 9,7% και 1,9% (αντίστοιχα) σε ασθενείς που έλαβαν NALIRIFOX.

*ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*  
Η ουδετεροπενία/λευκοπενία ήταν η πιο αξιοσημείωτη, σημαντική αιματολογική τοξικότητα. Ουδετεροπενία βαθμού 3 ή υψηλότερου παρουσιάστηκε συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (27,4%) συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 5-FU/LV (1,5%). Ουδετεροπενικός πυρετός/σηψαιμία εμφανίστηκε συχνότερα στο σκέλος συνδυασμού ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV [σε 4 ασθενείς (3,4%)] συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου 5-FU/LV [σε 1 ασθενή (0,7%)]. Ο διάμεσος χρόνος έως το ναδίρ για ουδετεροπενία  $\geq$  Βαθμού 3 είναι 23 (εύρος 8-104) ημέρες μετά την πρώτη δόση της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal.

### Θρομβοπενία

*ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη, 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*  
Θρομβοπενία βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκε στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν NALIRIFOX.

*ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*  
Θρομβοπενία βαθμού 3 ή υψηλότερου παρουσιάστηκε στο 2,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV και στο 0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 5-FU/LV.

### Αναιμία

*ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη, 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*  
Αναιμία βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκε στο 7,3% των ασθενών που έλαβαν NALIRIFOX.

*ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*  
Αναιμία βαθμού 3 ή υψηλότερου παρουσιάστηκε στο 10,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV και στο 6,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 5-FU/LV.

### Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

*ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη, 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*  
Στη NAPOLI-3, στο 0,3% των ασθενών εμφανίστηκε νεφρική δυσλειτουργία και ήταν Βαθμού 3 ή 4, στο 0,5% των ασθενών εμφανίστηκε νεφρική ανεπάρκεια Βαθμού 1 έως 4, μεταξύ αυτών το 0,3% ήταν Βαθμού 3 ή 4, στο 1,1% των ασθενών οξεία νεφρική βλάβη Βαθμού 1 έως 4, μεταξύ αυτών το

0,8% ήταν Βαθμού 3 ή 4 σε ασθενείς που έλαβαν NALIRIFOX. Αύξηση της κρεατινίνης αίματος εμφανίστηκε σε όλους τους Βαθμούς 1 έως 4 στο 1,4% των ασθενών, μεταξύ αυτών, το 0,3% ήταν Βαθμού 3 ή 4, η νεφρική κάθαρση της κρεατινίνης μειώθηκε με Βαθμού 1 ή 2 στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν NALIRIFOX. Υπήρξε μία περίπτωση (0,3%) νεφρικής ανεπάρκειας με θανατηφόρο έκβαση στο σκέλος του NALIRIFOX.

*ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*

Στην NAPOLI-1, έχουν ταυτοποιηθεί περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, συνήθως σε ασθενείς που παρουσιάζουν υπογκαιμία από ναυτία/έμετο ή/και διάρροια. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια αναφέρθηκε σε 6 από τους 117 ασθενείς (5,1%) στο σκέλος ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

#### Διάρροια και σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

*ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη, 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*

Στη NAPOLI-3, τα δεδομένα ασφάλειας έδειξαν υψηλότερη συχνότητα διάρροιας που αναφέρθηκε στο σκέλος NALIRIFOX για όλους τους βαθμούς και για τον βαθμό 3 ή 4. Η διάρροια βαθμού 1 έως 4 εμφανίστηκε στο 64,3% των ασθενών και η διάρροια Βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκε στο 19,5% των ασθενών στο σκέλος NALIRIFOX. Εκδηλώσεις χολινεργικής αντίδρασης όπως ρινίτιδα, ρινόρροια, υπερέκκριση σιέλου, ερυθρίαση, έξαψη και δακρύρροια αυξημένη αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν NALIRIFOX.

*ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*

Στη NAPOLI-1, διάρροια βαθμού 3 ή βαθμού 4 παρουσιάστηκε σε 12,8% των ασθενών που έλαβαν ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV. Για ασθενείς που παρουσίασαν όψιμη διάρροια, ο διάμεσος χρόνος έως την όψιμη εμφάνιση διάρροιας ήταν 8 ημέρες από την προηγούμενη δόση του ONIVYDE pegylated liposomal. Μπορεί να παρουσιαστεί πρόωμη εμφάνιση διάρροιας, που τυπικά εμφανίζεται  $\leq$  24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, και συνήθως είναι παροδική. Η πρόωμη εμφάνιση διάρροιας μπορεί επίσης να συνοδεύεται από χολινεργικά συμπτώματα, που μπορεί να περιλαμβάνουν ρινίτιδα, αυξημένη έκκριση σιέλου, έξαψη, διαφόρηση, βραδυκαρδία, μύση και υπερπερισταλτισμό, τα οποία μπορούν να επάγουν κοιλιακές κράμπες. Πρόωμη εμφάνιση διάρροιας παρουσιάστηκε σε 29,9% των ασθενών και χολινεργικά συμβάντα παρουσιάστηκαν σε 3,4% των ασθενών που έλαβαν ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

#### Αντίδραση στην έγχυση

*ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη, 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*

Στη NAPOLI-3, αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση εμφανίστηκε στο 1,4% των ασθενών που έλαβαν NALIRIFOX. Όλες ήταν ήπιες ή μέτριες (Βαθμός 1 και 2).

*ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*

Στη NAPOLI-1, οξείες αντιδράσεις στην έγχυση αναφέρθηκαν στο 6,8% των ασθενών στο σκέλος ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι

Συνολικά, δεν αναφέρθηκαν σημαντικές κλινικές διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ ασθενών ηλικίας  $\geq$  65 ετών και ασθενών ηλικίας < 65 ετών.

*ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη, 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη:*

Στο NAPOLI-3, η διάμεση ηλικία ήταν τα 65 έτη (εύρος από 20 έως 85), το 50,1% των ασθενών ήταν τουλάχιστον 65 ετών και το 6,9% των ασθενών 75 ετών και άνω. Τα δεδομένα ασφάλειας ανά ηλικιακές ομάδες ήταν σύμφωνα με τα δεδομένα του σκέλους NALIRIFOX σε ολόκληρο τον πληθυσμό.

*ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με 5-φθοριουρακίλη και λευκοβορίνη:*

Στη NAPOLI-1, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα διακοπής για ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών και  $< 65$  ετών που έλαβαν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (14,8% έναντι 7,9% αντίστοιχα) και, σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν υποχώρησαν. Οι βαθμού 3 ή υψηλότερου και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονταν στη θεραπεία ήταν πιο συχνές σε ασθενείς ηλικίας  $< 65$  ετών (84,1% και 50,8%), συγκριτικά με ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών (68,5 % και 44,4%). Αντίθετα, οι ασθενείς ηλικίας  $> 75$  ετών (n=12) παρουσίασαν πιο συχνά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, καθυστέρηση της δόσης, μείωση της δόσης και διακοπή της θεραπείας συγκριτικά με ασθενείς ηλικίας  $\leq 75$  ετών (n=105) κατά τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV στη μελέτη αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος.

#### Ασιατικός πληθυσμός

Στη NAPOLI-1, συγκριτικά με τους Καυκάσιους ασθενείς, οι Ασιάτες ασθενείς παρουσίασαν χαμηλότερη επίπτωση διάρροιας [14 (19,2%) από τους 73 Καυκάσιους είχαν διάρροια βαθμού  $\geq 3$  και 1 από τους 33 (3,3%) Ασιάτες είχαν διάρροια βαθμού  $\geq 3$ ], αλλά υψηλότερη επίπτωση και υψηλότερη βαρύτητα ουδετεροπενίας. Σε ασθενείς που λάμβαναν ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, η επίπτωση ουδετεροπενίας  $\geq$  βαθμού 3 ήταν υψηλότερη σε Ασιάτες ασθενείς [18 από τους 33 (55%)] συγκριτικά με Καυκάσιους ασθενείς [13 από τους 73 (18%)]. Ουδετεροπενικός πυρετός/ουδετεροπενική σηψαιμία αναφέρθηκαν σε 6% των Ασιατών ασθενών συγκριτικά με 1% των Καυκάσιων ασθενών. Αυτό συνάδει με την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση που κατέδειξε χαμηλότερη έκθεση στην ιρινοτεκάνη και υψηλότερη έκθεση στο δραστικό της μεταβολίτη, το SN-38, σε Ασιάτες από ότι σε Καυκάσιους.

#### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε κλινικές μελέτες της μη λιποσωμιακής ιρινοτεκάνης, χορηγούμενης σε πρόγραμμα εβδομαδιαίας δοσολογίας, οι ασθενείς με μετρίως αυξημένα αρχικά επίπεδα ολικής χολερυθρίνης στον ορό (1,0 έως 2,0 mg/dl) είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας βαθμού 3 ή βαθμού 4 κατά τον πρώτο κύκλο από τους ασθενείς με επίπεδα χολερυθρίνης που ήταν χαμηλότερα από 1,0 mg/dl.

#### Ασθενείς με αλληλόμορφο UGT1A1

Τα άτομα που είναι 7/7 ομόζυγα για το αλληλόμορφο UGT1A1\*28 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ουδετεροπενία από μη λιποσωμιακή ιρινοτεκάνη. Στη NAPOLI-1, η συχνότητα ουδετεροπενίας βαθμού  $\geq 3$  σε αυτούς τους ασθενείς [2 από τους 7 (28,6%)] ήταν παρόμοια με τη συχνότητα σε ασθενείς που δεν ήταν ομόζυγοι για το αλληλόμορφο UGT1A1\*28, οι οποίοι έλαβαν δόση έναρξης ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m<sup>2</sup> [30 από τους 110 (27,3%)] (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτή η παρατήρηση δεν αξιολογήθηκε στη NAPOLI-3.

#### Ελλιποβαρείς ασθενείς (δείκτης μάζας σώματος $< 18,5$ kg/m<sup>2</sup>)

Στη NAPOLI-1, 5 από τους 8 ελλιποβαρείς ασθενείς παρουσίασαν μια ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 3 ή 4, κυρίως μυελοκαταστολή, ενώ για 7 από τους 8 ασθενείς απαιτήθηκε τροποποίηση της δόσης, όπως καθυστέρηση, μείωση ή διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4). Αυτή η παρατήρηση δεν αξιολογήθηκε στη NAPOLI-3.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε κλινικές μελέτες, το ONIVYDE pegylated liposomal χορηγήθηκε σε δόσεις έως και 210 mg/m<sup>2</sup> σε ασθενείς με διάφορους καρκίνους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτούς τους ασθενείς ήταν παρόμοιες με αυτές που αναφέρθηκαν με τη συνιστώμενη δόση και το σχήμα θεραπείας.

Έχουν υπάρξει αναφορές υπερδοσολογίας με μη λιποσωμακή ιρινοτεκάνη, σε δόσεις έως και περίπου διπλάσιες από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση ιρινοτεκάνης, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα. Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν ουδετεροπενία και διάρροια βαριάς μορφής.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερβολική δόση ONIVYDE pegylated liposomal. Θα πρέπει να παρασχεθεί η μέγιστη υποστηρικτική φροντίδα για την αποτροπή της αφυδάτωσης λόγω διάρροιας και για τη θεραπεία τυχόν λοιμωδών επιπλοκών.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς της τοποϊσομεράσης 1 (TOP1). Κωδικός ATC: L01CE02.

#### Μηχανισμός δράσης

Η δραστική ουσία του ONIVYDE pegylated liposomal είναι η ιρινοτεκάνη (αναστολέας της τοποϊσομεράσης I), η οποία είναι ενκαψυλωμένη σε κυστίδιο διπλοστιβάδας λιπιδίων ή λιπόσωμα.

Η ιρινοτεκάνη είναι παράγωγο της καμπτοθηκίνης. Οι καμπτοθηκίνες δρουν ως ειδικοί αναστολείς του ενζύμου DNA τοποϊσομεράση I. Η ιρινοτεκάνη και ο δραστικός μεταβολίτης της, το SN-38, προσδέονται αναστρέψιμα στο σύμπλοκο τοποϊσομεράση I-DNA και επάγουν βλάβες σε μονόκλωνο DNA που αποκλείουν τη διγάλα αντιγραφής DNA και είναι υπεύθυνες για την κυτταροτοξικότητα. Η ιρινοτεκάνη μεταβολίζεται από την καρβοξυλεστεράση σε SN-38. Το SN-38 είναι περίπου 1.000 φορές ισχυρότερο από την ιρινοτεκάνη ως αναστολέας της τοποϊσομεράσης I, που έχει καθαριστεί από κυτταρικές σειρές όγκων ανθρώπων και τρωκτικών.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μοντέλα σε ζώα, το ONIVYDE pegylated liposomal έχει καταδειχθεί ότι παρατείνει τα επίπεδα της ιρινοτεκάνης στο πλάσμα και την έκθεση στον δραστικό μεταβολίτη της, το SN-38, στη θέση του όγκου.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### **NAPOLI-3:**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη, 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη (NALIRIFOX) αξιολογήθηκε στη NAPOLI-3, μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη που περιλάμβανε 770 ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για τη μεταστατική φάση. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά περιοχή, ηπατικές μεταστάσεις και κατάσταση λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν ένα από τα ακόλουθα σκέλη θεραπείας:

NALIRIFOX: ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m<sup>2</sup> ως ενδοφλέβια έγχυση για 90 λεπτά, ακολουθούμενη από οξαλιπλατίνη 60 mg/m<sup>2</sup> ως ενδοφλέβια έγχυση για 120 λεπτά, ακολουθούμενη από λευκοβορίνη 400 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως για 30 λεπτά, ακολουθούμενη από 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως για 46 ώρες, χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες.

Gem+NabP: Nab- πακλιταξέλη 125 mg/m<sup>2</sup> ως ενδοφλέβια έγχυση για 35 λεπτά, ακολουθούμενη από γεμισταβίνη 1.000 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως για 30 λεπτά τις ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών.

Ασθενείς που ήταν ομόζυγοι για το αλληλόμορφο UGT1A1\*28 ξεκίνησαν με ONIVYDE pegylated liposomal στην ίδια δόση (50 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE pegylated liposomal) και παρακολούθηθηκαν στενά ως προς την ασφάλεια.

Η θεραπεία συνεχίστηκε έως ότου εμφανίστηκε εξέλιξη της νόσου κατά RECIST V1.1 ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Οι αξιολογήσεις της κατάστασης του όγκου διεξήχθησαν κατά την έναρξη και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή σύμφωνα με το RECIST v1.1.

Οι κύριες παράμετροι μέτρησης έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η Συνολική Επιβίωση (OS), η Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της νόσου (PFS) και το Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης (ORR).

Τα βασικά δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν: διάμεση ηλικία 65 ετών (εύρος: 20-85), 50% ηλικία 65 ετών και άνω, 56% άντρες, 83% Λευκοί, 5% Ασιάτες, 3% Μαύροι ή Αφροαμερικανοί, η κατάσταση λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG ήταν 0 στο 43% ή 1 στο 57% των ασθενών, 87% με ηπατικές μεταστάσεις.

Η NAPOLI-3 επέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη OS και στη PFS για το σκέλος του NALIRIFOX έναντι του σκέλους Gem+NabP σύμφωνα με τον αρχικό ορισμό στρωμάτων στο σχέδιο στατιστικής ανάλυσης. Η διάμεση OS ήταν 11,1 μήνες (95% CI: 10,0, 12,1; HR: 0,84 (95% CI: 0,71, 0,99); P=0,04 για το σκέλος του NALIRIFOX και 9,2 μήνες (95% CI: 8,3, 10,6) για το σκέλος Gem+NabP στην τελική ανάλυση. Τα αποτελέσματα από την επικαιροποιημένη ανάλυση OS συνοψίζονται στον Πίνακα 5 και στην Εικόνα 1 (OS).

**Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από την κλινική μελέτη NAPOLI-3**

	<b>NALIRIFOX</b> (N=383)	<b>Gem+NabP</b> (N=387)
<b>Επικαιροποιημένη Συνολική Επιβίωση, καταληκτική ημερομηνία = 03 Οκτώβριου 2023</b>		
Αριθμός θανάτων, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI)	11,1 (10,0, 12,1)	9,2 (8,3, 10,6)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) *	0,85 (0,73, 0,99)	
<b>Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της νόσου, καταληκτική ημερομηνία = 23 Ιουλίου 2022**</b>		
Θάνατος ή εξέλιξη, n (%)	249 (65)	259 (67)
Διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (μήνες) (95% CI)	7,4 (6,0, 7,7)	5,6 (5,3, 5,8)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) *	0,70 (0,59, 0,84)	
Τιμή p <sup>†</sup>	0,0001	
<b>Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης, καταληκτική ημερομηνία = 23 Ιουλίου 2022</b>		
ORR (95% CI)	41,8 (36,8, 46,9)	36,2 (31,4, 41,2)
CR, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)
PR, n (%)	159 (41,5)	139 (35,9)

NALIRIFOX= ONIVYDE pegylated liposomal +οξαλιπλατίνη/5- φθοριοουρακίλη/λευκοβορίνη, Gem+NabP=γεμισιταβίνη+nab-πακλιταξέλη

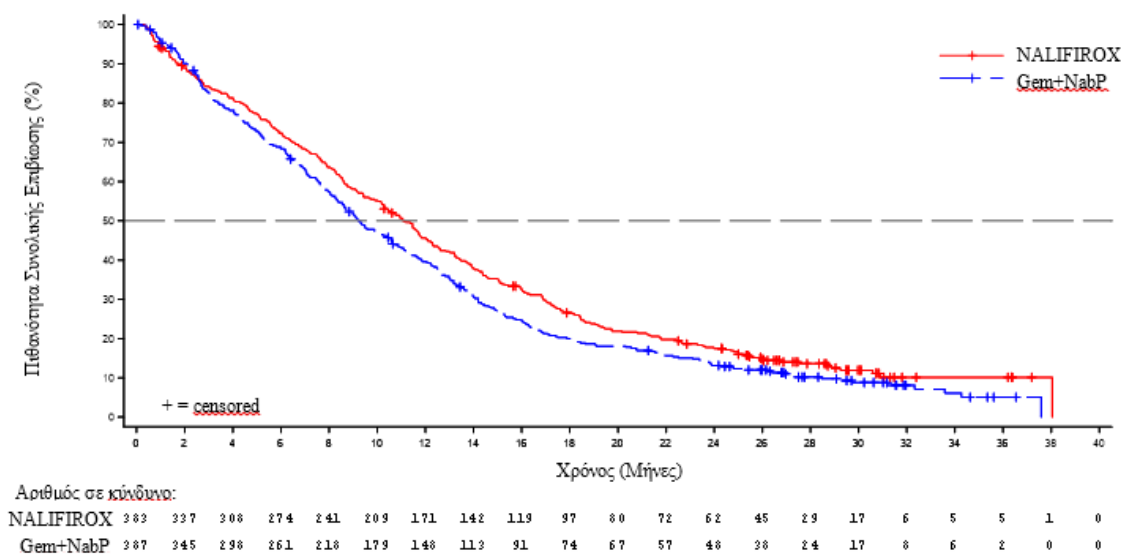
\* Με βάση το στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox ανά κατάσταση λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG κατά την έναρξη, ανά περιοχή (Βόρεια Αμερική, Ανατολική Ασία και υπόλοιπος κόσμος) και ανά ηπατικές μεταστάσεις

\*\* Οι ασθενείς αποκλείστηκαν από την ανάλυση όταν ξεκίνησαν επακόλουθη αντικαρκινική θεραπεία ή ανακάλεσαν τη συγκατάθεση στη μελέτη ή χάθηκαν κατά την παρακολούθηση ή αν παραλείφθηκαν δύο διαδοχικές αξιολογήσεις όγκου και ακολουθήθηκαν από εξέλιξη ή θάνατο

† Με βάση στρωματοποιημένη δοκιμασία log rank.

Συντομογραφίες : CR= πλήρης ανταπόκριση, PR= μερική ανταπόκριση, CI= διάστημα εμπιστοσύνης

**Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier για την Επικαιροποιημένη Συνολική Επιβίωση, καταληκτική ημερομηνία = 03 Οκτωβρίου 2023 στη NAPOLI-3**



#### NAPOLI-1:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ONIVYDE pegylated liposomal διερευνήθηκαν σε μια πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη (NAPOLI-1) που εξέτασε δύο σχήματα θεραπείας για ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος, οι οποίοι είχαν τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου μετά από θεραπεία με γεμισιταβίνη ή θεραπεία που περιείχε γεμισιταβίνη. Η μελέτη σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της μονοθεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal ή του ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV συγκριτικά με ένα σκέλος ελέγχου με δραστικό φάρμακο 5-FU/LV.

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV λάμβαναν ONIVYDE pegylated liposomal σε δόση 70 mg/m<sup>2</sup> ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 90 λεπτών, ακολουθούμενη από LV 400 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών, ακολουθούμενη από 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως σε διάστημα 46 ωρών, χορηγούμενα κάθε 2 εβδομάδες. Στους ασθενείς που ήταν ομόζυγοι για το αλληλόμορφο UGT1A1\*28 χορηγήθηκε χαμηλότερη αρχική δόση ONIVYDE pegylated liposomal (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος 5-FU/LV λάμβαναν λευκοβορίνη 200 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών, ακολουθούμενη από 5-FU 2.000 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως σε διάστημα 24 ωρών, χορηγούμενα κατά τις Ημέρες 1, 8, 15 και 22 ενός κύκλου 6 εβδομάδων. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal λάμβαναν 100 mg/m<sup>2</sup> ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 90 λεπτών, κάθε 3 εβδομάδες.

Τα βασικά κριτήρια επιλεξιμότητας για τους ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος στην κλινική μελέτη NAPOLI-1 ήταν: κατάσταση απόδοσης κατά Karnofsky (KPS) ≥ 70, φυσιολογικό επίπεδο χολερυθρίνης, επίπεδα τρανσαμινασών ≤ 2,5 φορές το ULN ή ≤ 5 φορές το ULN για ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις και τιμή λευκοματίνης ≥ 3,0 g/dl.

Συνολικά, 417 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N=117), στο σκέλος μονοθεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal (N=151) και στο σκέλος 5-FU/LV (N=149). Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη των ασθενών ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της μελέτης.

Στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς), η διάμεση ηλικία ήταν τα 63 έτη (εύρος 31-87 έτη), 57 % ήταν άνδρες, ενώ 61% ήταν Καυκάσιοι και 33% ήταν Ασιάτες. Το μέσο αρχικό επίπεδο λευκωματίνης ήταν 3,6 g/dl και η αρχική κατάσταση KPS ήταν 90-100 στο 55% των ασθενών. Στα χαρακτηριστικά της νόσου συγκαταλέγονταν 68% των ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις και 31% με πνευμονικές μεταστάσεις. Το 12% των ασθενών δεν είχε λάβει προηγούμενες γραμμές μεταστατικής θεραπείας, 56 % των ασθενών είχε λάβει 1 προηγούμενη γραμμή μεταστατικής θεραπείας, 32% των ασθενών είχε λάβει 2 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές μεταστατικής θεραπείας.

Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Το κύριο μέτρο εκτίμησης της έκβασης ήταν η συνολική επιβίωση (Overall survival, OS). Στα πρόσθετα μέτρα εκτίμησης της έκβασης συγκαταλέγονταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (Progression free survival, PFS) και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (Objective response rate, ORR). Τα αποτελέσματα εμφανίζονται στον Πίνακα 6. Η συνολική επιβίωση απεικονίζεται στην εικόνα 2.

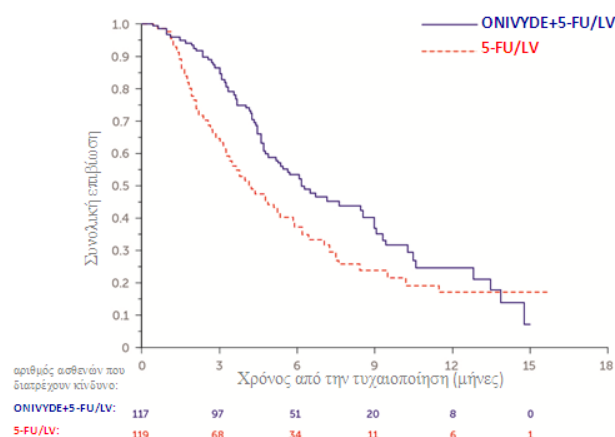
**Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από την κλινική μελέτη NAPOLI-1**

	<b>ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N= 117)</b>	<b>5-FU/LV (N= 119)</b>
<b>Συνολική επιβίωση<sup>1</sup></b>		
<b>Αριθμός θανάτων, n (%)</b>	<b>75 (64)</b>	<b>80 (67)</b>
Διάμεση OS (μήνες)	6,1	4,2
(95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (Confidence Interval - CI)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) <sup>3</sup>	0,67 (0,49-0,92)	
Τιμή p <sup>4</sup>	0,0122	
<b>Επιβίωση-χωρίς εξέλιξη<sup>1,2</sup></b>		
<b>Θάνατος ή εξέλιξη, n (%)</b>	<b>83 (71)</b>	<b>92 (77)</b>
Διάμεση PFS (μήνες)	3,1	1,5
(95% CI)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) <sup>3</sup>	0,56 (0,41-0,75)	
Τιμή p <sup>4</sup>	0,0001	
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης<sup>2</sup></b>		
<b>N</b>	<b>19</b>	<b>1</b>
<b>ORR (%)</b>	<b>16,2</b>	<b>0,8</b>
95% CI του ποσοστού <sup>5</sup>	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Διαφορά ποσοστών (95% CI) <sup>5</sup>	15,4 (8,5, 22,3)	
Τιμή p <sup>6</sup>	< 0,0001	

- 1 Η διάμεση τιμή είναι η εκτίμηση Kaplan-Meier του διάμεσου χρόνου επιβίωσης
- 2 Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες RECIST, έκδοση 1.1.
- 3 Μοντέλο ανάλυσης Cox
- 4 Μη στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank
- 5 Βάσει κανονικής προσέγγισης
- 6 Ακριβής δοκιμασία Fisher

Συντμήσεις: 5-FU/LV=5-φθοριοουρακίλη/λευκοβορίνη, CI=διάστημα εμπιστοσύνης

**Εικόνα 2 Καμπύλη Kaplan-Meier για τη Συνολική Επιβίωση στη NAPOLI-1**



Στον περιορισμένο αριθμό ασθενών με προηγούμενη έκθεση σε μη λιποσωματική ιρινοτεκάνη, δεν έχει καταδειχθεί κάποιο όφελος από το ONIVYDE pegylated liposomal.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ONIVYDE pegylated liposomal σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του παγκρεατικού καρκίνου (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η encapsulation σε λιποσώματα της ιρινοτεκάνης παρατείνει την κυκλοφορία και περιορίζει την κατανομή σε σχέση με ότι ισχύει για τη μη λιποσωματική ιρινοτεκάνη.

Η φαρμακοκινητική στο πλάσμα της ολικής ιρινοτεκάνης και του ολικού SN-38 αξιολογήθηκε σε ασθενείς με καρκίνο, οι οποίοι έλαβαν ONIVYDE pegylated liposomal, ως μεμονωμένο παράγοντα ή στο πλαίσιο χημειοθεραπείας συνδυασμού, σε δόσεις μεταξύ 35 και 155 mg/m<sup>2</sup>, σε 1058 ασθενείς με καρκίνο χρησιμοποιώντας πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι των αναλυόμενων ουσιών ολικής ιρινοτεκάνης και SN-38, μετά τη χορήγηση ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m<sup>2</sup> ως μεμονωμένος παράγοντας ή ως μέρος συνδυαστικής χημειοθεραπείας και 50 mg/m<sup>2</sup> στο σχήμα NALIRIFOX (ONIVYDE pegylated liposomal /οξαλιπλατίνη/5-FU/LV), παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.



**Πίνακας 7: Σύνοψη γεωμετρικού μέσου (γεωμετρικό CV) Ολικής Ιρινοτεκάνης και Συνολικό SN-38**

Δόση έναρξης (mg/m <sup>2</sup> )	Περιγραφική Στατιστική	Ολική Ιρινοτεκάνη			Συνολικό SN-38	
		C <sub>max</sub> [μg/mL]	AUC <sub>SS</sub> [ημέρα·μg/mL]	t <sub>1/2</sub> [ημέρα]	C <sub>max</sub> [ng/mL]	AUC <sub>SS</sub> [ημέρα·ng/mL]
50*	N	360	360	360	360	360
	Γεωμετρικός μέσος	25,1	37,8	1,93	2,09	12,1
	Γεωμετρικό CV (%)	18,5	73,6	14	42,1	46,6
70**	N	116	116	116	116	116
	Γεωμετρικός μέσος	29,0	46,6	1,91	2,50	14,5
	Γεωμετρικό CV (%)	17,6	60,3	8,4	57,3	45,0

AUC<sub>SS</sub>: Περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος σε σταθερή κατάσταση ανά δύο εβδομάδες

t<sub>1/2</sub>: Τελικός χρόνος ημιζωής αποβολής

C<sub>max</sub> = μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα

CV = συντελεστής διακύμανσης

\* ONIVYDE pegylated liposomal/οξαλιπλατίνη/5-FU/λευκοβορίνη (NAPOLI-3)

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

### Κατανομή

Η άμεση μέτρηση της λιποσωματικής ιρινοτεκάνης καταδεικνύει ότι το 95% της ιρινοτεκάνης παραμένει ενκαψλιωμένο σε λιποσώματα κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας. Η μη λιποσωματική ιρινοτεκάνη παρουσιάζει μεγάλο όγκο κατανομής (138 l/m<sup>2</sup>). Ο όγκος κατανομής του ONIVYDE pegylated liposomal είναι 4 L (που ελήφθη από φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού), κάτι που υποδεικνύει ότι το ONIVYDE pegylated liposomal περιορίζεται σε μεγάλο βαθμό στο αγγειακό υγρό.

Η πρόσδεση του ONIVYDE pegylated liposomal σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα (< 0,44% της ολικής ιρινοτεκάνης στο ONIVYDE pegylated liposomal). Η πρόσδεση της μη λιποσωματικής ιρινοτεκάνης σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μέτρια (30% έως 68%), ενώ το SN-38 προσδέεται σε μεγάλο βαθμό σε ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 95%).

### Βιομετασχηματισμός

Η ιρινοτεκάνη που απελευθερώνεται από την ενκαψλίωση σε λιποσώματα ακολουθεί μια παρόμοια μεταβολική οδό με αυτήν που αναφέρεται με τη μη λιποσωματική ιρινοτεκάνη.

Η μεταβολική μετατροπή της ιρινοτεκάνης στον δραστικό μεταβολίτη της, το SN-38, διαμεσολαβείται από ένζυμα καρβοξυλεστερασών. *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η ιρινοτεκάνη, το SN-38 και ένας άλλος μεταβολίτης, το αμινοπεντανοϊκό καρβοξυλικό οξύ (APC), δεν αναστέλλουν τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P-450. Το SN-38 στη συνέχεια συζεύγνυται, κυρίως από το ένζυμο UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράση 1A1 (UGT1A1), προς σχηματισμό γλυκουρονιδικού μεταβολίτη. Η δραστηριότητα του UGT1A1 είναι μειωμένη σε άτομα με γενετικούς πολυμορφισμούς που οδηγούν σε μειωμένη ενζυμική δραστικότητα, όπως ο πολυμορφισμός UGT1A1\*28. Στην πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού UGT1A1\*28 (7/7 ομόζυγοι (8%) έναντι μη 7/7 ομόζυγοι) και της κάθαρσης του SN-38.

## Αποβολή

Η διάθεση του ONIVYDE pegylated liposomal και της μη λιποσωματικής ιρινοτεκάνης δεν έχει προσδιοριστεί πλήρως σε ανθρώπους.

Η απέκκριση στα ούρα της μη-λιποσωματικής ιρινοτεκάνης είναι 11% έως 20%, του SN-38 <1% και του γλυκουρονιδίου SN-38 είναι 3%. Η αθροιστική απέκκριση της ιρινοτεκάνης και των μεταβολιτών της (SN-38 και γλυκουρονίδιο SN-38) από τα χοληφόρα και τα ούρα σε διάστημα 48 ωρών μετά τη χορήγηση μη λιποσωματικής ιρινοτεκάνης σε δύο ασθενείς κυμαινόταν από περίπου 25% (100 mg/m<sup>2</sup>) έως 50% (300 mg/m<sup>2</sup>).

## Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί καμία αποκλειστική φαρμακοκινητική μελέτη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η κάθαρση κρεατινίνης δεν αναγνωρίστηκε ως σημαντική συμμεταβλητή της κάθαρσης του SN-38. Υπήρχαν ανεπαρκή δεδομένα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min) για την αξιολόγηση της επίδρασής της στη φαρμακοκινητική (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

## Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί καμία αποκλειστική φαρμακοκινητική μελέτη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σε μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, το αυξημένο επίπεδο χολερυθρίνης συσχετίστηκε με χαμηλότερη κάθαρση του SN-38. Το επίπεδο χολερυθρίνης 1,14 mg/dL (95<sup>ο</sup> εκατοστημόριο του συνολικού πληθυσμού) οδηγεί σε μία αύξηση 32% της AUC SN-38 σε σύγκριση με το διάμεσο επίπεδο χολερυθρίνης 0,44 mg/dL (από τους 1.055 ασθενείς που αξιολογήθηκαν στο μοντέλο, 54 είχαν επίπεδα χολερυθρίνης ≥ 1,14 mg/dL). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με χολερυθρίνη >2,8 mg/dL). Δεν υπήρχε καμία επίδραση των αυξημένων συγκεντρώσεων ALT/AST στις συγκεντρώσεις του ολικού SN-38. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ολική χολερυθρίνη υψηλότερη από 2 φορές το ULN.

## Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηλικία και φύλο*

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ασθενείς ηλικίας 20 έως 87 ετών, από τους οποίους το 11% σε προηγούμενες μελέτες και το 6,9% στην NAPOLI-3 ήταν ≥75 ετών, υποδεικνύει ότι η ηλικία δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην ιρινοτεκάνη και στο SN-38.

Το φύλο βρέθηκε ως σημαντική συμμεταβλητή στην πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση με αύξηση της AUC της ιρινοτεκάνης κατά 28% και μια κλινικά σημαντική αύξηση της AUC του SN-38 κατά 32% στις γυναίκες, όταν δεν προσαρμόστηκε για καμία άλλη συμμεταβλητή.

### *Εθνικότητα*

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δείχνει ότι η AUC της ιρινοτεκάνης είναι 32% χαμηλότερη, και είναι κλινικά σημαντική, σε συμμετέχοντες ασιατικής καταγωγής από ό,τι σε συμμετέχοντες άλλων εθνοτήτων.

## Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

### NAPOLI-3:

Στην ανάλυση έκθεσης-ασφάλειας που επικεντρώνεται στα δεδομένα 360 ατόμων που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη NAPOLI-3 και έλαβαν θεραπεία με 50 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με 5-FU, LV και οξαλιπλατίνη, η πιθανότητα διάρροιας Βαθμού 3 και υψηλότερου ή ουδετεροπενίας Βαθμού 3 ή υψηλότερου φάνηκε να αυξάνεται με την αύξηση της έκθεσης τόσο στην ιρινοτεκάνη όσο και στο SN-38. Η σχέση έκθεσης-αποτελεσματικότητας δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική.

### NAPOLI-1:

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση από 353 ασθενείς, η υψηλότερη SN-38 C<sub>max</sub> στο πλάσμα συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας, ενώ η υψηλότερη C<sub>max</sub> της ολικής ιρινοτεκάνης στο πλάσμα συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης διάρροιας.

Στη NAPOLI-1, οι υψηλότερες εκθέσεις σε ολική ιρινοτεκάνη και SN-38 στο πλάσμα, για ασθενείς στο σκέλος θεραπείας ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη OS και PFS, καθώς και υψηλότερο ORR (ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης).

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε μελέτες τοξικότητας μεμονωμένης δόσης και επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους, τα όργανα-στόχοι της τοξικότητας ήταν η γαστρεντερική οδός και το αιμοποιητικό σύστημα. Η βαρύτητα των επιδράσεων ήταν δοσο-εξαρτώμενη και αναστρέψιμη. Το επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) σε αρουραίους και σκύλους μετά από ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 90 λεπτών του ONIVYDE pegylated liposomal, μία φορά κάθε 3 εβδομάδες, για 18 εβδομάδες, ήταν 155 mg/m<sup>2</sup>.

Σε μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας σε σκύλους, το ONIVYDE pegylated liposomal δεν είχε καμία επίδραση στις καρδιαγγειακές, αιμοδυναμικές, ηλεκτροκαρδιογραφικές ή αναπνευστικές παραμέτρους σε δόσεις έως και 18 mg/kg ή 360 mg/m<sup>2</sup>. Δεν παρατηρήθηκε κανένα εύρημα ενδεικτικό τοξικότητας που να σχετίζεται με το ΚΝΣ στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους.

### Γονοτοξικό και καρκινογόνο δυναμικό

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονοτοξικότητας με το ONIVYDE pegylated liposomal. Η μη λιποσωματική ιρινοτεκάνη και το SN-38 ήταν γονοτοξικά *in vitro* στη δοκιμασία χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κύτταρα CHO, καθώς και στην *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων σε αρουραίους. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες με την ιρινοτεκάνη δεν έχει καταδειχθεί μεταλλαξιογόνο δυναμικό στη δοκιμασία Ames.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με το ONIVYDE pegylated liposomal. Για τη μη λιποσωματική ιρινοτεκάνη, σε αρουραίους που λάμβαναν θεραπεία μία φορά την εβδομάδα κατά τη διάρκεια 13 εβδομάδων στη μέγιστη δόση των 150 mg/m<sup>2</sup>, δεν αναφέρθηκε κανένας όγκος που να σχετίζεται με τη θεραπεία, 91 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Υπό αυτές τις συνθήκες, υπήρχε μια σημαντική γραμμική τάση με τη δόση για την επίπτωση των συνδυαστικών ενδομήτριων στρωματικών πολυπόδων και ενδομήτριων στρωματικών σαρκωμάτων του κέρατος της μήτρας. Λόγω του μηχανισμού δράσης, η ιρινοτεκάνη θεωρείται δυνητικό καρκινογόνο.

### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη με το ONIVYDE pegylated liposomal.

Η μη λιποσωματική ιρινοτεκάνη ήταν τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια, σε δόσεις χαμηλότερες από τη θεραπευτική δόση σε ανθρώπους. Σε αρουραίους, τα νεογνά από ζώα που είχαν

λάβει θεραπεία και είχαν εξωτερικές ανωμαλίες παρουσίασαν μείωση της γονιμότητας. Αυτό δεν παρατηρείται σε μορφολογικά φυσιολογικά νεογνά. Σε εγκύους αρουραίους, υπήρχε μια μείωση στο βάρος του πλακούντα και, στους απογόνους, μια μείωση στη βιωσιμότητα των εμβρύων και αύξηση στις ανωμαλίες στη συμπεριφορά.

Η μη λιποσωματική ιρινοτεκάνη προκάλεσε ατροφία στα αναπαραγωγικά όργανα των αρρένων τόσο στους αρουραίους όσο και στους σκύλους, μετά από πολλαπλές καθημερινές δόσεις 20 mg/kg και 0,4 mg/kg, αντίστοιχα. Αυτές οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Λιπίδια σχηματισμού λιποσωμάτων

1,2-διστεαροϋλο-sn-γλυκερο-3-φωσφοχολίνη (DSPC)

Χοληστερόλη

N-(καρβονυλ-μεθοξυ-πολυαιθυλενογλυκόλη-2000)-1,2-διστεαροϋλο-sn-γλυκερο-3-φωσφοαιθανολαμίνη (MPEG-2000-DSPE)

#### Άλλα έκδοχα

Οκταθειική σακχαρόζη

2- [ 4- (2-υδροξυαιθυλο)πιπεραζιν-1-υλ] αιθανοσουλφονικό οξύ (ρυθμιστικό διάλυμα HEPES)

Χλωριούχο νάτριο

Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια.

#### Μετά την αραιώση

Η χημική και η φυσική σταθερότητα του αραιωμένου σκευάσματος διασποράς προς έγχυση έχουν καταδειχθεί σε θερμοκρασία 15 – 25 °C για έως και 6 ώρες ή στο ψυγείο (2 °C– 8 °C) για όχι περισσότερες από 24 ώρες.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης σε μορφή έτοιμη για χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με γκρι πώμα εισχώρησης χλωροβουτυλίου και σφράγιση αλουμινίου με αποσπώμενο πώμα, που περιέχει 10 ml πυκνού διαλύματος.

Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το ONIVYDE pegylated liposomal είναι ένα κυτταροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν και απαιτείται προσοχή κατά τον χειρισμό του. Συνιστάται η χρήση γαντιών, προστατευτικών γυαλιών και προστατευτικού ρουχισμού κατά τον χειρισμό ή τη χορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal. Εάν το σκεύασμα διασποράς έρθει σε επαφή με το δέρμα, το δέρμα θα πρέπει να πλυθεί αμέσως και σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Εάν το σκεύασμα διασποράς έρθει σε επαφή με βλεννογόνους, θα πρέπει να εκπλυθούν σχολαστικά με νερό. Τα μέλη του προσωπικού που είναι έγκυες δεν θα πρέπει να χειρίζονται το ONIVYDE pegylated liposomal, λαμβάνοντας υπόψη την κυτταροτοξική φύση του φαρμακευτικού προϊόντος.

### Παρασκευή του σκεύασματος διασποράς και χορήγηση

Το ONIVYDE pegylated liposomal παρέχεται ως στεία λιποσωμακή διασπορά, σε συγκέντρωση 4,3 mg/ml και πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση χρησιμοποιώντας μία βελόνα όχι μεγαλύτερη από 21 gauge. Αραιώστε με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5% ή ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), για να παρασκευάσετε ένα σκεύασμα διασποράς με την κατάλληλη δόση ONIVYDE pegylated liposomal, αραιωμένο σε τελικό όγκο 500 ml. Αναμείξτε το αραιωμένο σκεύασμα διασποράς με ήπια αναστροφή. Το αραιωμένο σκεύασμα διασποράς είναι διαυγές έως ελαφρώς λευκό έως ελαφρώς ιριδίζον και ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

Για θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος, το ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να χορηγείται πριν από την οξαλιπλατίνη, ακολουθούμενο από τη LV, ακολουθούμενο από το 5-FU. Για τη θεραπεία του μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος σε ενήλικες ασθενείς που η νόσος έχει εξελιχθεί μετά από θεραπεία με βάση τη γεμισιταβίνη, το ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να χορηγείται πριν από τη LV, ακολουθούμενη από 5-FU. Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν πρέπει να χορηγείται ως bolus ένεση ή ως μη αραιωμένο σκεύασμα διασποράς.

Πρέπει να τηρούνται άσπυτες τεχνικές κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας της έγχυσης. Το ONIVYDE pegylated liposomal προορίζεται για μία χρήση μόνο.

Απαιτείται προσοχή για να αποτραπεί τυχόν εξαγγείωση και η θέση της έγχυσης θα πρέπει να παρακολουθείται για σημεία φλεγμονής. Σε περίπτωση εμφάνισης εξαγγείωσης, συνιστώνται η έκπλυση της θέσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή/και στείρο ύδωρ, καθώς και οι εφαρμογές πάγου.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Γαλλία

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1130/001

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Οκτωβρίου 2016  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Ιουλίου 2021

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
Γαλλία

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση ιρινοτεκάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Ένα φιαλίδιο των 10 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 43 mg άνυδρης ιρινοτεκάνης ελεύθερης βάσης (ως άλας οκταθεικής σακχαρόζης ιρινοτεκάνης σε πεγκυλιωμένο λιποσωμιακό σκεύασμα).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα:

DSPC

Χοληστερόλη

MPEG-2000-DSPE

Οκταθεική σακχαρόζη

Ρυθμιστικό διάλυμα HEPES

Χλωριούχο νάτριο

Υδωρ για ενέσιμα

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση.

43 mg/10 ml

1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία χρήση μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Το Onivyde pegylated liposomal (ιρινοτεκάνη) δεν είναι ισοδύναμο με τα μη λιποσωμιακά σκευάσματα. Μην τα εναλλάσσετε.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κυτταροτοξικό: να το χειρίζεστε με προσοχή και να πραγματοποιείτε ειδική απόρριψη.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1130/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

ONIVYDE regulated liposomal 4,3 mg/ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση  
ιρινοτεκάνη  
IV χρήση μετά από αραίωση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

43 mg/10 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση ιρινοτεκάνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το ONIVYDE pegylated liposomal και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το ONIVYDE pegylated liposomal
3. Πώς χρησιμοποιείται το ONIVYDE pegylated liposomal
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ONIVYDE pegylated liposomal
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το ONIVYDE pegylated liposomal και ποια είναι η χρήση του**

##### **Τι είναι το ONIVYDE pegylated liposomal και πώς λειτουργεί**

Το ONIVYDE pegylated liposomal είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ιρινοτεκάνη. Αυτή η δραστική ουσία διατηρείται σε μικροσκοπικά σωματίδια λιπιδίων (λιπών), που ονομάζονται λιποσώματα.

Η ιρινοτεκάνη ανήκει σε μια κατηγορία αντικαρκινικών φαρμάκων που ονομάζονται «αναστολείς τοποϊσομεράσης». Αποκλείει ένα ένζυμο που ονομάζεται τοποϊσομεράση I, το οποίο συμμετέχει στη διαίρεση του κυτταρικού DNA. Αυτό αποτρέπει τον πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και αυτά τελικά θανατώνονται.

Τα λιποσώματα αναμένεται να συσσωρευτούν εντός του όγκου και να απελευθερώσουν το φάρμακο αργά με την πάροδο του χρόνου, επιτρέποντάς του με αυτό τον τρόπο να δράσει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

##### **Ποια είναι η χρήση του ONIVYDE pegylated liposomal**

Το ONIVYDE pegylated liposomal χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος (καρκίνος του παγκρέατος που έχει εξαπλωθεί ήδη σε κάποιο άλλο σημείο του σώματος), οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον καρκίνο ή η προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία των οποίων περιελάμβανε ένα φάρμακο που ονομάζεται γεμισιταβίνη.

Για τους ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον καρκίνο, το ONIVYDE pegylated liposomal χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, που ονομάζονται οξαλιπλατίνη, 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη.

Για τους ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με γεμισιταβίνη, το ONIVYDE pegylated liposomal χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, τα οποία ονομάζονται 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη.



Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του ONIVYDE pegylated liposomal ή γιατί έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο για εσάς, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το ONIVYDE pegylated liposomal**

Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός σας. Αυτές μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών.

### **Μην χρησιμοποιήσετε το ONIVYDE pegylated liposomal**

- σε περίπτωση ιστορικού αλλεργίας βαριάς μορφής στην ιρινοτεκάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που θηλάζετε

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το ONIVYDE pegylated liposomal

- σε περίπτωση που είχατε κατά το παρελθόν οποιαδήποτε ηπατικά προβλήματα ή ίκτερο
- σε περίπτωση που είχατε κατά το παρελθόν πνευμονοπάθεια ή έχετε λάβει φάρμακα (παράγοντες διέγερσης αποικιών) που αυξάνουν τον αριθμό των αιμοσφαιρίων ή ακτινοθεραπεία
- σε περίπτωση που λαμβάνετε άλλα φάρμακα (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και ONIVYDE pegylated liposomal»)
- σε περίπτωση που προγραμματίζετε να κάνετε εμβόλιο, καθώς πολλά εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας
- εάν ακολουθείτε δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου, καθώς αυτό το φάρμακο περιέχει νάτριο.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο αμέσως, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal

- σε περίπτωση που παρουσιάσετε αιφνίδια δύσπνοια, έξαψη, πονοκέφαλο, δερματικό εξάνθημα ή κνίδωση (εξάνθημα με φαγούρα και πρησμένα κόκκινα εξογκώματα στο δέρμα, που εμφανίζονται ξαφνικά), φαγούρα, πρήξιμο γύρω από τα μάτια, σφίξιμο στο στήθος ή στον λαιμό κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την έγχυσή σας
- σε περίπτωση που εμφανίσετε πυρετό, ρίγη ή άλλα συμπτώματα λοίμωξης
- σε περίπτωση που παρουσιάσετε διάρροια με συχνές υδαρείς κενώσεις και δεν μπορείτε να τις ελέγξετε μετά από 12 έως 24 ώρες θεραπείας (βλ. παρακάτω)
- σε περίπτωση που παρουσιάσετε δύσπνοια ή βήχα
- εάν παρουσιάσετε σημεία ή συμπτώματα θρόμβου αίματος, όπως ξαφνικός πόνος και πρήξιμο στο πόδι ή στο βραχίονα, ξαφνική εμφάνιση βήχα, πόνο στο στήθος ή δυσκολία στην αναπνοή.

### **Τι να κάνετε σε περίπτωση διάρροιας**

Μόλις εμφανιστεί η πρώτη υδαρής κένωση, ξεκινήστε να πίνετε μεγάλες ποσότητες υγρών επανυδάτωσης (π.χ. νερό, σόδα, αναψυκτικά, σουπιά) για να αποτρέψετε την απώλεια πολύ μεγάλης ποσότητας υγρού και αλάτων από τον οργανισμό σας. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας για τη χορήγηση κατάλληλης θεραπείας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει ένα φάρμακο που περιέχει λοπεραμίδα για την έναρξη θεραπείας κατ' οίκον, αλλά δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για περισσότερες από 48 διαδοχικές ώρες. Εάν τα μαλακά κόπρανα επιμένουν, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

## Αιματολογικές και ιατρικές εξετάσεις

Προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal, ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει αιματολογικές εξετάσεις (ή άλλες ιατρικές εξετάσεις) για να προσδιοριστεί η καλύτερη δόση έναρξης για εσάς.

Θα πρέπει να πραγματοποιήσετε (αιματολογικές ή άλλες) εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ώστε ο γιατρός σας να μπορεί να παρακολουθεί τον αριθμό των αιμοσφαιρίων σας και να αξιολογήσει πώς αντιδράτε στη θεραπεία. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση ή τη θεραπεία.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν συνιστάται για χρήση σε εφήβους και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

## **Άλλα φάρμακα και ONIVYDE pegylated liposomal**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν σας έχει χορηγηθεί ιρινοτεκάνη σε οποιαδήποτε μορφή προηγουμένως.

Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αντί άλλων φαρμάκων που περιέχουν ιρινοτεκάνη, επειδή συμπεριφέρεται διαφορετικά όταν περιέχεται στα λιποσώματα από ό,τι όταν χορηγείται στην ελεύθερη μορφή του.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τη νοσοκόμα σας εάν κάνετε ήδη ή είχατε πρόσφατα κάνει χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία ή θεραπεία με το αντιμυκητιασικό φάρμακο φλουκυτοσίνη.

Επίσης, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε επίσης τα ακόλουθα φάρμακα, καθώς μειώνουν το επίπεδο της ιρινοτεκάνης στον οργανισμό σας:

- φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη ή καρβαμαζεπίνη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σπασμών και πτώσεων)
- ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
- Βαλσαμόχορτο (St. John's wort) (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και της κακής διάθεσης)

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε επίσης τα ακόλουθα φάρμακα, καθώς αυξάνουν το επίπεδο της ιρινοτεκάνης στον οργανισμό σας:

- κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη ή βορικοναζόλη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
- κλαριθρομυκίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
- ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, αταζαναβίρη (φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον ιό HIV)
- ρεγοραφενίμπη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων μορφών καρκίνου)
- τελαπρεβίρη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μιας ηπατικής νόσου που ονομάζεται ηπατίτιδα C)
- νεφαζοδόνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και της κακής διάθεσης)
- γεμφιβροζίλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων λιπιδίων στο αίμα)

## **Το ONIVYDE pegylated liposomal με τροφή και ποτό**

Αποφεύγετε την κατανάλωση γκρέιπφρουτ και χυμού γκρέιπφρουτ για όσο διάστημα λαμβάνετε ONIVYDE pegylated liposomal, καθώς μπορεί να αυξήσει το επίπεδο της ιρινοτεκάνης στον οργανισμό σας.

## **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί ONIVYDE pegylated liposomal σε περίπτωση που είστε έγκυος, καθώς μπορεί να βλάψει το μωρό σας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας, εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Εάν σας χορηγηθεί ONIVYDE pegylated liposomal δεν θα πρέπει να θηλάσετε μέχρι και ένα μήνα μετά την τελευταία δόση.

Πριν να πάρετε αυτό το φάρμακο, συζητήστε με το γιατρό σας σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο που υπάρχει με αυτό το φάρμακο και τις επιλογές που μπορεί να διαφυλάξουν την ικανότητά σας να κάνετε παιδιά.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με ONIVYDE pegylated liposomal και για επτά μήνες μετά θα πρέπει να επιλέξετε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης που να ταιριάζει σε εσάς, για την αποτροπή τυχόν κύησης κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου. Οι άνδρες θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal και για 4 μήνες από εκεί και έπειτα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας σε περίπτωση που θηλάζετε. Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί ONIVYDE pegylated liposomal σε περίπτωση που θηλάζετε, καθώς αυτό μπορεί να βλάψει το μωρό σας.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το ONIVYDE pegylated liposomal μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων (καθώς μπορεί να νυστάξετε, να ζαλιστείτε και να αισθανθείτε εξάντληση με τη χρήση του ONIVYDE pegylated liposomal). Θα πρέπει να αποφύγετε την οδήγηση, τον χειρισμό μηχανημάτων ή την πραγματοποίηση άλλων εργασιών που χρειάζονται την πλήρη προσοχή σας, εάν αισθανθείτε νύστα, ζάλη ή εξάντληση.

## **Το ONIVYDE pegylated liposomal περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει 33,1 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος) σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με το 1,65% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

## **3. Πώς χρησιμοποιείται το ONIVYDE pegylated liposomal**

Το ONIVYDE pegylated liposomal πρέπει να χορηγείται μόνο από επαγγελματίες υγείας, εκπαιδευμένους στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμάκων.

Να ακολουθείτε προσεκτικά όλες τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας.

Ο γιατρός σας θα καθορίσει τις δόσεις που θα λάβετε.

Το ONIVYDE pegylated liposomal χορηγείται με ενστάλαξη (έγχυση) σε μια φλέβα, η οποία θα πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 90 λεπτά και θα πρέπει να δίνεται ως μεμονωμένη δόση.

Εάν δεν έχετε λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον καρκίνο, αφού σας χορηγηθεί ONIVYDE pegylated liposomal θα σας χορηγηθούν τρία άλλα φάρμακα, οξαλιπλατίνη, λευκοβορίνη και 5 φθοριοουρακίλη.

Εάν έχετε λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον καρκίνο με φάρμακο που ονομάζεται γεμισιταβίνη, μετά τη χορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal, θα λάβετε δύο άλλα φάρμακα, τη λευκοβορίνη και την 5-φθοριοουρακίλη.

Η θεραπεία θα επαναλαμβάνεται κάθε δύο εβδομάδες.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις ή μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα μεταξύ της χορήγησης δόσεων.

Μπορεί να λάβετε προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για τη ναυτία και τον έμετο. Εάν έχετε παρουσιάσει ιδρώτα, κοιλιακές κράμπες και έκκριση σιέλου μαζί με πρώιμες συχνές και υδαρείς κενώσεις σε προηγούμενες θεραπείες με το ONIVYDE pegylated liposomal, μπορεί να λάβετε πρόσθετα φάρμακα πριν από το ONIVYDE pegylated liposomal για να τις αποτρέψετε ή να τις μειώσετε στους επόμενους κύκλους θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Είναι σημαντικό να γνωρίζετε ποιες μπορεί να είναι αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας συνταγογραφήσει άλλα φάρμακα που να συμβάλλουν στο έλεγχο των ανεπιθύμητων ενεργειών σας.

#### **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με οποιεσδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

- σε περίπτωση που παρουσιάσετε οίδημα κάτω από το δέρμα (αγγειοοίδημα) και/ή συμπτώματα πιθανών αναφυλακτικών/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων όπως αιφνίδια δύσπνοια, έξαψη, ναυτία, πονοκέφαλο, δερματικό εξάνθημα ή κνίδωση (εξάνθημα με φαγούρα και πρησμένα κόκκινα εξογκώματα στο δέρμα που εμφανίζονται ξαφνικά), φαγούρα, πρήξιμο γύρω από τα μάτια, σφίξιμο στο στήθος ή στον λαιμό κατά τη διάρκεια της έγχυσής σας ή λίγο μετά από αυτήν. Οι σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Η έγχυση μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί και μπορεί να χρειαστεί να λάβετε θεραπεία ή να τεθείτε υπό παρακολούθηση για τις ανεπιθύμητες ενέργειες.
- εάν έχετε πυρετό, ρίγη και σημεία λοίμωξης (καθώς αυτά μπορεί να απαιτούν άμεση θεραπεία)
- εάν έχετε επίμονη διάρροια βαριάς μορφής (υδαρείς και συχνές κενώσεις)—βλ. παράγραφο 2

#### **Ενδέχεται να παρουσιαστούν οι παρακάτω άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Αλλαγές σε εργαστηριακή εξέταση

- Χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία και λευκοπενία), χαμηλό επίπεδο ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- Χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
- Χαμηλά επίπεδα αλάτων στον οργανισμό (π.χ. κάλιο, μαγνήσιο)

Στομάχι και έντερο

- Διάρροια (μαλακές ή υδαρείς και συχνές κενώσεις)
- Ναυτία και έμετος
- Πόνος στην περιοχή του στομαχιού ή του εντέρου
- Πόνος και φλεγμονή στο στόμα
- Πόνος και διόγκωση του επιθηλίου της γαστρεντερικής οδού (φλεγμονή του βλεννογόνου)

Γενικά

- Απώλεια βάρους
- Απώλεια όρεξης
- Απώλεια σωματικών υγρών (αφυδάτωση)
- Αίσθημα κόπωσης και γενικευμένη αδυναμία

- 
- Μη φυσιολογική κατακράτηση υγρών στον οργανισμό που προκαλεί διόγκωση των προσβεβλημένων ιστών (οίδημα)
- Πυρετός
- 

#### Δέρμα

- Ασυνήθιστη απώλεια μαλλιών

#### Νευρικό σύστημα

- Ζάλη
- 
- Βλάβη νεύρου στα χέρια και τα πόδια που προκαλεί πόνο ή μούδιασμα, αίσθημα καύσου και αίσθημα μυρμηγκιάσματος (περιφερική νευροπάθεια)
- Παραισθησία, ένα αίσθημα όπως μούδιασμα, μυρμηγκίασμα, νυγμοί
- Άσχημη γεύση στο στόμα

#### Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

##### Αλλαγές σε εργαστηριακή εξέταση

- Χαμηλό επίπεδο ενός υποτύπου λευκών αιμοσφαιρίων, που ονομάζονται λεμφοκύτταρα, με σημαντική λειτουργία για το ανοσοποιητικό σύστημα (λεμφοπενία)
- Χαμηλή γλυκόζη αίματος (υπογλυκαιμία)
- Μη φυσιολογικά χαμηλά επίπεδα λευκοματίνης στο αίμα (σημαντική πρωτεΐνη στον οργανισμό)
- Αύξηση στα ηπατικά ένζυμα (αλανινική αμινοτρανσφεράση ή ασπартική αμινοτρανσφεράση ή γ-γλουταμυλοτρανσφεράση) σε εργαστηριακές εξετάσεις αίματος. Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, μίας πρωτεΐνης που βοηθά συγκεκριμένες χημικές διεργασίες στο σώμα και βρίσκεται σε πολλά μέρη του σώματος. Υψηλά επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα μπορεί να είναι σημάδι διαταραχής του ήπατος ή των οστών.
- Αύξηση στα επίπεδα της χολερυθρίνης (μια πορτοκαλοκίτρινη χρωστική, απόβλητο προϊόν της φυσιολογικής καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων) σε άλλες εργαστηριακές μετρήσεις που σχετίζονται με τη λειτουργία του ήπατος
- Αύξηση σε άλλες εργαστηριακές μετρήσεις (αυξημένο διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο) που σχετίζονται με τη λειτουργία του συστήματος πήξης του αίματος
- Αυξημένη κρεατινίνη αίματος, ένα προϊόν που δείχνει ότι τα νεφρά δεν λειτουργούν καλά

##### Στομάχι και έντερο

- Φλεγμονή στο στομάχι και στα έντερα (γαστρεντερίτιδα)
- Φλεγμονή στο έντερο (κολίτιδα), Φλεγμονή του εντέρου που προκαλεί διάρροια (Εντεροκολίτιδα), Αέρια, Οίδημα στην κοιλιά
- Δυσπεψία
- Δυσκοιλιότητα
- Νόσος όπου το οξύ του στομάχου ανεβαίνει στον οισοφάγο (Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος)
- Δυσκολία στην κατάποση (Δυσφαγία)
- Αιμορροΐδες (αιμορροΐδοπάθεια)
- Ξηρό στόμα

##### Γενικές

- Ρίγη
- Αϋπνία
- Μη φυσιολογική αντίδραση στην έγχυση που προκαλεί συμπτώματα όπως δύσπνοια, έξαψη, πονοκέφαλο, σφίξιμο στο στήθος ή στο λαιμό
- Γρήγοροι καρδιακοί παλμοί
- Θάμβος οράσεως
- Κεφαλαλγία

##### Δέρμα

- Φαγούρα
- Ξηρό δέρμα
- Εξάνθημα δέρματος

- Σύνδρομο χειρός και ποδός – ερυθρότητα, οίδημα, και/ή πόνος στις παλάμες των χεριών και/ή στα πέλματα των ποδιών
- Πιο σκούρες περιοχές δέρματος (υπερμελάγχρωση)

#### Νευρικό σύστημα

- Ένα σύνδρομο που ονομάζεται χολινεργικό σύνδρομο με εφίδρωση, έκκριση σιέλου και κοιλιακές κράμπες
- Τοξικότητα που προκαλεί νευρολογική διαταραχή
- Δυσάρεστο και μη φυσιολογικό αίσθημα κατά το άγγιγμα
- Τρόμος

#### Λοιμώξεις

- Λοιμώξεις, για παράδειγμα μυκητιασικές λοιμώξεις στο στόμα (στοματική καντιντίαση), πυρετός με χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (εμπύρετη ουδετεροπενία), λοιμώξεις που σχετίζονται με τη χορήγηση του προϊόντος σε φλέβα
- Δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή ολικής αντίδρασης του οργανισμού σε μία λοίμωξη (σηπτική καταπληξία)
- Λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος

#### Αιμοφόρα αγγεία

- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- Θρομβοεμβολικά συμβάντα, σχηματισμός θρόμβου αίματος σε ένα αιμοφόρο αγγείο (φλέβα ή αρτηρία) ή απόφραξη της κύριας αρτηρίας του πνεύμονα ή ενός από τους κλάδους της (πνευμονική εμβολή) ή απόφραξη λόγω θρόμβου αίματος σε κάποιο άλλο σημεία της κυκλοφορίας του αίματος (εμβολή)

#### Πνεύμονες και αεραγωγοί

- Διαταραχή της φωνής, βραχνή ή υπερβολικά αδύναμη φωνή
- Δύσπνοια
- Λοίμωξη της μύτης και του λαιμού
- Λόξυγγας
- Ρινορραγία

#### Νεφρός

- Αιφνίδια προβλήματα με τη νεφρική λειτουργία που μπορεί να οδηγήσει σε μείωση ή απώλεια της λειτουργίας του νεφρού

#### Μύες

- Μυϊκή αδυναμία, Μυϊκό άλγος, Μη φυσιολογικές μυϊκές συσπάσεις

#### **Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

##### Αλλαγές σε εργαστηριακή εξέταση

- Χαμηλά επίπεδα όλων των τύπων αιμοσφαιρίων (πανκυτταροπενία)
- Αιμολυτική αναμία, υπερβολική λύση των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Αυξημένος αριθμός μονοκυττάρων, αύξηση του επιπέδου των μονοκυττάρων στο αίμα (υποτύπος λευκών αιμοσφαιρίων)
- Αύξηση του επιπέδου σας τροπονίνης I στο αίμα, μιας πρωτεΐνης που λέει εάν υπάρχει βλάβη στην καρδιά σας
- Μειωμένη ολική πρωτεΐνη, μείωση του επιπέδου πρωτεΐνης στο αίμα που σχετίζεται με τη λειτουργία του νεφρού ή του ήπατος ή δυσαπορρόφηση
- Μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης, ένα μειωμένο επίπεδο κάθαρσης κρεατινίνης, που δείχνει ότι τα νεφρά δεν λειτουργούν σωστά
- Περίσσεια πρωτεΐνης στα ούρα
- Μη φυσιολογικά επίπεδα αλάτων στο αίμα
- Χαμηλό επίπεδο χλωρίου στο αίμα (υποχλωραιμία)
- Υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα που προκαλούν συμπτώματα, ιδιαίτερα επώδυνη φλεγμονή στις αρθρώσεις (ποδάγρα)
- Υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία)
- Έλλειψη σιδήρου στο αίμα

##### Στομάχι και έντερο

- Φλεγμονή του οισοφάγου (τροφικός σωλήνας)
- Φλεγμονή του επιθηλίου του ορθού (το τελικό τμήμα του παχέος εντέρου)

- Απόφραξη στο τμήμα του εντέρου που οδηγεί έξω από το στομάχι (Δωδεκαδακτυλική απόφραξη)
- Μη φυσιολογικές μυϊκές συσπάσεις στον οισοφάγο (σωλήνας που οδηγεί από το στόμα στο στομάχι)
- Απώλεια κίνησης στους μυς του εντέρου (παραλυτικός ειλεός)
- Έλλειψη ελέγχου των κοπράνων (Ακράτεια πρωκτού), Ρήξη του πρωκτού, Δυσκολία στην αφόδευση (πόνος, προσπάθεια ή αποφραγμένη αφόδευση)
- Διέλευση αίματος από την πρωκτική οδό (Αιματοχεσία)
- Αιμορραγία από το ορθό
- Επώδυνη πληγή στο εσωτερικό του στόματος (Αφθώδες έλκος), Μη φυσιολογική και δυσάρεστη αίσθηση στο στόμα, Αισθήματα όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, νυγμοί στο στόμα, Φλεγμονή των γωνιών του στόματος (ή στοματικών γωνιών), Απώλεια ή διάβρωση ιστού του στόματος (Εξέλκωση στόματος)
- Διαταραχή της γλώσσας
- Οδοντική τερηδόνα, Διαταραχή των ούλων, Νόσος των ούλων, Αυξημένη αίσθηση ή ευαισθησία των δοντιών, Σοβαρή φλεγμονή των ούλων
- Διαταραχές του στομάχου, φλεγμονή του βλεννογόνου του στομάχου (Γαστρίτιδα)
- Ρέψιμο (Ερυγή)
- Εκκολπωματίτιδα (μία νόσος που επηρεάζει το έντερο)

#### Γενική

- Αλλεργική αντίδραση στη δραστική ουσία ή στα έκδοχα.
- Ερεθισμός οφθαλμού, Μείωση της οπτικής οξύτητας, Επιπεφυκίτιδα, ερυθρότητα και δυσφορία του ματιού
- Ίλιγγος, ένα αίσθημα περιστροφής
- Αίσθημα γενικής αδιαθεσίας (Αίσθημα κακουχίας)
- Επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης
- Κόκκινη, επώδυνη και συχνά διογκωμένη περιοχή ενός μέρους του σώματος (φλεγμονή)
- Ανεπάρκεια ενός ή περισσότερων οργάνων ταυτόχρονα
- Ανωμαλίες του αισθήματος θερμοκρασίας, Θερμοκρασία σώματος μετρημένη κάτω από 35 °C (Υποθερμία)
- Διόγκωση χείλους και προσώπου
- Γριπώδη συμπτώματα, όπως υψηλή θερμοκρασία, πονόλαιμος, ρινική καταρροή, βήχας και ρίγη
- Έλλειψη σωστής διατροφής
- Κατακράτηση υγρών γύρω από τον όγκο
- Υπερβολική εφίδρωση
- Κρύα άκρα

#### Δέρμα

- Κνίδωση (διογκωμένα κόκκινα εξογκώματα)
- Τοξικότητα που προκαλεί διαταραχές ούλων, Αλλαγή στο χρώμα των πλακών των νυχιών
- Δερματική βλάβη, Ερυθρότητα δέρματος (ερύθημα), Ξηρό δέρμα, Ευαίσθητο δέρμα
- Εξάνθημα με βλάβες που μοιάζουν με φουσκάλες δέρματος γεμάτες με πύον (εξάνθημα φλυκταινώδες)
- Φλεγμονή του δέρματος με φυσαλίδες (Δερματίτιδα πομφολυγώδης)
- Δερματίτιδα αποφολιδωτική γενικευμένη, απολέπιση ή ξεφλούδισμα του δέρματος
- Πετέχειες, μικροσκοπικές κηλίδες αίματος κάτω από το δέρμα και Τελαγγειεκτασία, ορατά μικρά γραμμικά ερυθρά αιμοφόρα αγγεία
- Φλεγμονώδης νόσος που προκαλεί κόκκινα, φολιδώδη επιθέματα στο δέρμα (ψωρίαση)
- Ξηρότητα αιδίου και κόλπου

#### Νευρικό σύστημα

- Επιληπτική κρίση
- Αιμορραγία στο εσωτερικό του εγκεφάλου (Εγκεφαλική αιμορραγία), Ξαφνική διακοπή της ροής του αίματος στον εγκέφαλο που προκαλείται από αποκλεισμό της παροχής αίματος σε τμήμα του εγκεφάλου (Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), Προσωρινή διακοπή της ροής του αίματος στον εγκέφαλο (Παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)
- Αδυναμία όσφρησης (ανοσμία), Απώλεια γευστικών λειτουργιών της γλώσσας (αγευσία)
- Αίσθημα αστάθειας ή ζάλης (διαταραχή ισορροπίας)

- Υπερβολική υπνηλία
- Μειωμένη αίσθηση αφής, πόνου και θερμοκρασίας
- Περιορισμοί στη γνωσιακή λειτουργία και στις δεξιότητες (Νοητική αναπηρία) και Ασυνήθιστη έλλειψη ενέργειας και νοητικής οξύτητας (Λήθαργος)
- Μειωμένη ικανότητα απομνημόνευσης πραγμάτων
- Επικείμενο, παροδικό αίσθημα απώλειας συνείδησης (προσυγκοπή) και Απώλεια της συνείδησης (συγκοπή)
- Αίσθημα σύγχυσης
- Νεύρωση (μία ψυχική διαταραχή με υψηλά επίπεδα άγχους) και κατάθλιψη

#### Λοιμώξεις

- Συστηματική φλεγμονή του οργανισμού, που προκαλείται από λοίμωξη της χοληδόχου κύστης και των χοληφόρων πόρων (σηψαιμία των χοληφόρων)
- Πυρετός που προκαλείται από λοίμωξη
- Βακτηριακή λοίμωξη που προκαλείται από ένα μικρόβιο που ονομάζεται *Clostridium difficile*
- Λοίμωξη βλεννογόνου (λοίμωξη του επιθηλίου των κοιλοτήτων του οργανισμού)
- Δοθιήνας, βακτηριακή λοίμωξη των θυλάκων τριχών
- Λοίμωξη του λάρυγγα (λαρυγγίτιδα)
- Παραρρινοκολπίτιδα, φλεγμονή των ιγμορείων
- Οδοντική λοίμωξη
- Μυκητίαση του στόματος
- Απλός έρπητας, Ιογενής λοίμωξη του στόματος (όπως έρπης) ή των γεννητικών οργάνων
- Μυκητίαση του αιδοίου και του κόλπου
- Απόστημα του πρωκτού, μια διογκωμένη περιοχή του πρωκτού όπου έχει μαζευτεί πύον

#### Πνεύμονες και αεραγωγοί

- Μειωμένη διαθεσιμότητα οξυγόνου στους ιστούς του οργανισμού ή Αυξημένη παροχή οξυγόνου στους ιστούς και τα όργανα του οργανισμού
- Βήχας
- Φλεγμονή στη μύτη
- Κατάρρευση ολόκληρου ή μέρους ενός πνεύμονα (ατελεκτασία)
- Φλεγμονή στους πνεύμονες (πνευμονίτιδα)

#### Άλγος

- Άλγος, Μη καρδιακό θωρακικό άλγος, Μασχαλιαίο άλγος, Άλγος στις αρθρώσεις, Πόνος σε ράχη, Οστικό άλγος, Άλγος σε άκρο, Άλγος και φλεγμονή σε πολλές αρθρώσεις (Πολυαρθρίτιδα), Άλγος στο στόμα και στο λαιμό (Στοματοφαρυγγικό άλγος)
- Θωρακικό άλγος
- Άλγος στο στόμα (Στοματική παραισθησία)
- Άλγος των ούλων
- Επώδυνη ούρηση

#### Καρδιά και αιμοφόρα αγγεία

- Στηθάγχη – Πόνοι στο θώρακα, τη γνάθο και τη ράχη, που προκαλούνται από σωματική προσπάθεια και λόγω προβλημάτων με τη ροή του αίματος στην καρδιά
- Καρδιακή προσβολή
- Ισχυρός καρδιακός παλμός που μπορεί να είναι γρήγορος ή ακανόνιστος
- Μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς που επηρεάζει τον ρυθμό της (Ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο QT)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Φλεγμονή φλέβας (φλεβίτιδα)
- Συλλογή αίματος κάτω από το δέρμα (Αιμάτωμα)

#### Ήπαρ

- Φλεγμονή των χοληδόχων, που προκαλείται συνήθως από βακτήρια (Χολαγγειίτιδα)
- Φλεγμονή του ήπατος σε αντίδραση σε ορισμένες ουσίες
- Μειωμένη ροή χολής από το ήπαρ λόγω απόφραξης (Χολόσταση)
- Ηπατική κυτταρόλυση, φλεγμονή του ήπατος με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών στο αίμα, χημικές ουσίες αίματος από το ήπαρ που δείχνουν πώς λειτουργεί το ήπαρ



## Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το ONIVYDE pegylated liposomal

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την αραιώση του πυκνού διαλύματος για έγχυση με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5% ή ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το σκεύασμα διασποράς θα πρέπει να χρησιμοποιείται το συντομότερο δυνατόν, αλλά μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (15 °C έως 25 °C) για έως και 6 ώρες. Το αραιωμένο σκεύασμα διασποράς προς έγχυση μπορεί να φυλαχθεί σε ψυγείο (2 °C – 8 °C) για όχι περισσότερες από 24 ώρες πριν από τη χρήση. Πρέπει να προστατεύεται από το φως και δεν πρέπει να καταψύχεται.

Μην πετάτε αυτό το φάρμακο στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το ONIVYDE pegylated liposomal

- Η δραστική ουσία είναι η ιρινοτεκάνη. Ένα φιαλίδιο των 10 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 43 mg άνυδρης ιρινοτεκάνης ελεύθερης βάσης (ως άλας οκταθειικής σακχαρόζης σε πεγκυλιωμένο λιποσωμιακό σκεύασμα). Τα άλλα συστατικά είναι: 1,2-διστεαροϋλο-sn-γλυκερο-3-φωσφοχολίνη (DSPC), χοληστερόλη, N-(καρβονυλ-μεθοξυπολυαιθυλενογλυκόλη-2000)-1,2-διστεαροϋλο-sn-γλυκερο-3-φωσφοαιθανολαμίνη (MPEG-2000-DSPE), οκταθειικήσακχαρόζη, 2-[4-(2-υδροξυαιθυλο)πιπεραζιν-1-υλ] αιθανοσουλφονικό οξύ (ρυθμιστικό διάλυμα HEPES), χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα. Το ONIVYDE pegylated liposomal περιέχει νάτριο. Εάν ακολουθείτε δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου, βλέπε παράγραφο 2.

### Εμφάνιση του ONIVYDE pegylated liposomal και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το ONIVYDE pegylated liposomal παρέχεται ως λευκή ως ελαφρώς κίτρινη αδιαφανής ισότονη λιποσωμιακή διασπορά, σε γυάλινο φιαλίδιο.

Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο με 10 ml πυκνού σκευάσματος.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Γαλλία

**Παρασκευαστής**

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**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****Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: + 4 021 528 52 80

**Slovenija**

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

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

### **Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

### **Τρόπος παρασκευής και χορήγησης του ONIVYDE pegylated liposomal**

- Το ONIVYDE pegylated liposomal παρέχεται ως στείρα λιποσωμακή διασπορά, σε συγκέντρωση 4,3 mg/ml και πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση χρησιμοποιώντας μία βελόνα όχι μεγαλύτερη από 21 gauge. Αραιώστε με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5% ή ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), για να παρασκευάσετε ένα σκεύασμα διασποράς με την κατάλληλη δόση ONIVYDE pegylated liposomal, αραιωμένο σε τελικό όγκο 500 ml. Αναμείξτε το αραιωμένο σκεύασμα διασποράς με ήπια αναστροφή.
- Στη θεραπεία πρώτης γραμμής του μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος, το ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να χορηγείται πριν από την οξαλιπλατίνη, ακολουθούμενο από λευκοβορίνη ακολουθούμενη από 5-φθοριοουρακίλη.
- Στη θεραπεία του μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη μετά από θεραπεία με βάση τη γεμισιταβίνη, το ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να χορηγείται πριν από τη λευκοβορίνη, ακολουθούμενη από 5-φθοριοουρακίλη. Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν πρέπει να χορηγείται ως bolus ένεση ή ως μη αραιωμένο σκεύασμα διασποράς.
- Πρέπει να τηρούνται άσηπτες τεχνικές κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας της έγχυσης. Το ONIVYDE pegylated liposomal προορίζεται για μία χρήση μόνο.
- Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται το συντομότερο δυνατόν μετά την αραιώση. Το αραιωμένο σκεύασμα διασποράς προς έγχυση μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (15 °C έως 25 °C) για έως και 6 ώρες ή στο ψυγείο (2 °C – 8 °C) για όχι περισσότερες από 24 ώρες πριν από τη χρήση. Πρέπει να προστατεύεται από το φως και δεν πρέπει να καταψύχεται.
- Απαιτείται προσοχή για να αποτραπεί τυχόν εξαγγείωση και η θέση της έγχυσης θα πρέπει να παρακολουθείται για σημεία φλεγμονής. Σε περίπτωση εμφάνισης εξαγγείωσης, συνιστώνται η έκπλυση της θέσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή/και στείρο ύδωρ, καθώς και οι εφαρμογές πάγου.

### **Τρόπος χειρισμού και απόρριψης του ONIVYDE pegylated liposomal**

- Το ONIVYDE pegylated liposomal είναι ένα κυτταροτοξικό φάρμακο και απαιτείται προσοχή κατά τον χειρισμό του. Συνιστάται η χρήση γαντιών, προστατευτικών γυαλιών και προστατευτικού ρουχισμού κατά τον χειρισμό ή τη χορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal. Εάν το σκεύασμα διασποράς έρθει σε επαφή με το δέρμα, το δέρμα θα πρέπει να πλυθεί αμέσως και σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Εάν το σκεύασμα διασποράς έρθει σε επαφή με βλεννογόνους, θα πρέπει να εκπλυθούν σχολαστικά με νερό. Τα μέλη του προσωπικού που είναι έγκυες δεν θα πρέπει να χειρίζονται το ONIVYDE pegylated liposomal, λαμβάνοντας υπόψη την κυτταροτοξική φύση του φαρμάκου.
- Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV**

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΑΙΤΗΜΑ ΓΙΑ ΕΝΟΣ ΕΤΟΥΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΕΜΠΟΡΙΑΣ  
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

## **Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:**

- **ενός έτους προστασία εμπορίας**

Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα που υπέβαλε ο κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας, λαμβάνοντας υπόψη τις διατάξεις του άρθρου 14 παράγραφος 11 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και θεωρεί ότι η νέα θεραπευτική ένδειξη επιφέρει σημαντικό κλινικό όφελος συγκριτικά με τις υφιστάμενες θεραπείες, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.