

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

43 mg irinotekán vízmentes szabad bázist tartalmaz (irinotekán-szukroszofátsóként, pegilált liposzómás formában) 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

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

Ismert hatású segédanyag

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum diszperziós infúzióhoz.

Fehér vagy enyhén sárgás, átlátszatlan, izotóniás liposzómás diszperzió.

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az ONYVIDE pegylated liposomal az alábbi betegségek kezelésére javallott:

- Oxaliplatinnal, 5-fluorouracillal (5-FU) és leukovorinnal (LV) kombinálva a pancreas metasztatikus adenocarcinomájában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére;
- 5-FU-val és LV-vel kombinálva a pancreas metasztatikus adenocarcinomájának kezelésére, olyan felnőtt betegeknél, akiknél a gemcitabin-alapú kezelés után a betegség progrediált.

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

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

Adagolás

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót nem szabad monoterápiában alkalmazni. Alkalmazását a betegség progressziójáig kell folytatni, vagy amíg a beteg már nem tolerálja a kezelést.

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió oxaliplatinnal, 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót, az oxaliplatint, a leukovorint és az 5-fluorouracilt egymás után kell beadni. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió ajánlott dózisa 50 mg/m² intravénásan 90 perc alatt beadva, amit 60 mg/m² oxaliplatin intravénás beadása követ 120 perc alatt, majd 400 mg/m² LV intravénásan 30 perc alatt, végül pedig 2400 mg/m² 5-FU intravénásan 46 óra alatt. Ezt a kezelést kéthetente kell alkalmazni.

Ha a beteg nem tolerálja jól az oxaliplatint, akkor annak alkalmazása leállítható, és a kezelés az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió + 5-FU/LV kombinációval folytatható.

Azoknál a betegeknél, akikről ismert, hogy az UGT1A1*28 allélre homozigóták, az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió ajánlott induló dózisa változatlan, 50 mg/m² intravénásan 90 perc alatt beadva (lásd 5.1 és 5.2 pont).

ONIVYDE pegyated liposomal infúzió 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

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

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

Premedikáció

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

Dózismódosítás

Minden dózismódosítást a korábbi legrosszabb toxicitás alapján kell végezni. Az LV dózisének nem szükséges módosítani.

ONIVYDE pegyated liposomal infúzió oxaliplatinnal, 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

1. táblázat: Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió + oxaliplatin/5-FU/LV ajánlott dózismódosításai

<i>Toxicitás foka az NCI CTCAE[†] szerint</i>	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió/oxaliplatin/5-FU dózisének módosítása	
Hematológiai toxicitás		
<u>Neutropenia</u>	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg az abszolút neutrofilszám el nem éri a 2000/mm ³ (2×10 ⁹ /l) értéket.	
3. vagy 4. fok (< 1000/mm ³) vagy neutropeniás láz	<i>Első előfordulás</i>	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisének csökkentése az induló dózis 80%-ára. Az oxaliplatin és az 5-FU dózisének csökkentése 20%-kal.
	<i>Második előfordulás</i>	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisének csökkentése az induló dózis 65%-ára. Az oxaliplatin és az 5-FU dózisének csökkentése további 15%-kal.
	<i>Harmadik előfordulás</i>	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisének csökkentése az induló dózis 50%-ára. Az oxaliplatin és az 5-FU dózisének csökkentése további 15%-kal.
	<i>Negyedik előfordulás</i>	A kezelést le kell állítani.

Toxicitás foka az NCI CTCAE[†] szerint	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió/oxaliplatin/5-FU dózis módosítása	
<u>Thrombocytopenia</u> <u>Leukopenia</u>	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg a thrombocytaszám el nem éri a 100 000/mm ³ (100×10 ⁹ /l) értéket. A leukopenia és a thrombocytopenia esetén javasolt dózismódosítás az NCI CTCAE toxicitási osztályozáson alapul, és a fent ismertetett neutropenia esetén alkalmazottal azonos.	
Nem hematológiai toxicitások[‡]		
<u>Hasmenés</u>	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg a hasmenés legfeljebb 1. fokúra nem javul (vagyis a kezelés előtti székletgyakorisághoz képest naponta legfeljebb 2-3 széklettel van több).	
2. fok	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg a hasmenés legfeljebb 1. fokúra nem javul (vagyis a kezelés előtti székletgyakorisághoz képest naponta legfeljebb 2-3 széklettel van több).	
3. vagy 4. fok	Első előfordulás	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisának csökkentése az induló dózis 80%-ára. Az oxaliplatin és az 5-FU dózisának csökkentése 20%-kal.
	Második előfordulás	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisának csökkentése az induló dózis 65%-ára. Az oxaliplatin és az 5-FU dózisának csökkentése további 15%-kal.
	Harmadik előfordulás	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisának csökkentése az induló dózis 50%-ára. Az oxaliplatin és az 5-FU dózisának csökkentése további 15%-kal.
	Negyedik előfordulás	A kezelést le kell állítani.
<u>Minden egyéb toxicitás*</u> 3. vagy 4. fok	Első előfordulás	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisának csökkentése az induló dózis 80%-ára. Az oxaliplatin és az 5-FU dózisának csökkentése 20%-kal.
	Második előfordulás	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisának csökkentése az induló dózis 65%-ára. Az oxaliplatin és az 5-FU dózisának csökkentése további 15%-kal.
	Harmadik előfordulás	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisának csökkentése az induló dózis 50%-ára. Az oxaliplatin és az 5-FU dózisának csökkentése további 15%-kal.
	Negyedik előfordulás	A kezelést le kell állítani.
3. vagy súlyosabb fokú hányinger és hányás	A dózist csak akkor kell csökkenteni, ha megfelelő antiemetikus terápia mellett jelentkezik.	
<u>Kéz-láb szindróma:</u> 3. vagy 4. fok	Első előfordulás	A kezelést le kell állítani.
<u>Bármilyen fokú neurocerebelláris vagy 2. fokú vagy súlyosabb cardiotoxicitás</u>	Első előfordulás	A kezelést le kell állítani.
<u>Anaphylaxiás reakció</u>	Első előfordulás	A kezelést le kell állítani.

<i>Toxicitás foka az NCI CTCAE[†] szerint</i>	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió/oxaliplatin/5-FU dózis módosítása	
<u>Interstitialis tüdőbetegség</u>	Első előfordulás	A kezelést le kell állítani.

* Kivéve: asthenia és anorexia;

† NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events hatályos változata

Az UGT1A1*28 allélre homozigóta betegek esetében az ONIVYDE pegyated liposomal infúziós kezelést ugyanazzal a dózissal kell megkezdeni, és ezekre a betegekre is ugyanazok a dóziscsökkentési iránymutatások vonatkoznak.

ONIVYDE pegyated liposomal infúzió 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

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

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

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

<i>Toxicitás foka az NCI CTCAE¹ szerint</i>	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió /5-FU módosítása (az UGT1A1*28 allélre nem homozigóta betegeknél)	
Hematológiai toxicitás		
<u>Neutropenia</u>	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg az abszolút neutrofilszám el nem éri az 1500/mm ³ értéket.	
3. vagy 4. fok (< 1000/mm³) vagy <u>neutropeniás láz</u>	Első előfordulás	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisének csökkentése 50 mg/m ² -re. Az 5-FU dózis csökkentése 25%-kal (1800 mg/m ²).
	Második előfordulás	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisének csökkentése 43 mg/m ² -re. Az 5-FU-dózis csökkentése további 25%-kal (1350 mg/m ²).
	Harmadik előfordulás	A kezelést le kell állítani.
<u>Thrombocytopenia</u> <u>Leukopenia</u>	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg a thrombocytaszám el nem éri a 100 000/mm ³ értéket. A leukopenia és a thrombocytopenia esetén javasolt dózismódosítás az NCI CTCAE toxicitási osztályozáson alapul, és a fent ismertetett neutropenia esetén alkalmazottal azonos.	
Nem hematológiai toxicitások²		
<u>Hasmenés</u>	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg a hasmenés legfeljebb 1. fokúra nem javul (vagyis a kezelés előtti székletgyakorisághoz képest naponta legfeljebb 2-3 széklettel van több).	

Toxicitás foka az NCI CTCAE¹ szerint	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió /5-FU módosítása (az UGT1A1*28 allélre nem homozigóta betegeknél)	
2. fok	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg a hasmenés legfeljebb 1. fokúra nem javul (vagyis a kezelés előtti székletgyakorisághoz képest naponta legfeljebb 2-3 széklettel van több).	
3. vagy 4. fok	Első előfordulás	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisának csökkentése 50 mg/m ² -re. Az 5-FU dózis csökkentése 25%-kal (1800 mg/m ²).
	Második előfordulás	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisának csökkentése 43 mg/m ² -re. Az 5-FU-dózis csökkentése további 25%-kal (1350 mg/m ²).
	Harmadik előfordulás	A kezelést le kell állítani.
<u>Hányinger/hányás</u>	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg a hányinger/hányás legfeljebb 1. fokúra vagy a kiindulási szintre nem javul.	
3. vagy 4. fok (az antiemetikus terápia ellenére)	Első előfordulás	Optimalizálni kell az antiemetikus terápiát. Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisának csökkentése 50 mg/m ² -re.
	Második előfordulás	Optimalizálni kell az antiemetikus terápiát. Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisának csökkentése 43 mg/m ² -re.
	Harmadik előfordulás	A kezelést le kell állítani.
<u>Hepaticus, renalis, respiratorikus vagy egyéb² toxicitások</u> 3. vagy 4. fok	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg a mellékhatás legfeljebb 1. fokúra nem javul.	
	Első előfordulás	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisának csökkentése 50 mg/m ² -re. Az 5-FU-dózis csökkentése 25%-kal (1800 mg/m ²).
	Második előfordulás	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisának csökkentése 43 mg/m ² -re. Az 5-FU-dózis csökkentése további 25%-kal (1350 mg/m ²).
Harmadik előfordulás	A kezelést le kell állítani.	
Anaphylaxiás reakció	Első előfordulás	A kezelést le kell állítani.
Interstitialis tüdőbetegség	Első előfordulás	A kezelést le kell állítani.

¹ NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events hatályos változata

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

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

<i>Toxicitás foka az NCI CTCAE¹ szerint</i>	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió /5-FU módosítása (az UGT1A1*28 allélre homozigóta betegeknél) korábban nem emelték 870 mg/m² értékre)	
Mellékhatások² 3. vagy 4. fok	Nem szabad új kezelési ciklust indítani, amíg a mellékhatás legfeljebb 1. fokúra nem javul.	
	<i>Első előfordulás</i>	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózis csökkentése 43 mg/m ² -re. 5-FU dózisének módosítása az 2. táblázat szerint
	<i>Második előfordulás</i>	Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózis csökkentése 35 mg/m ² -re. 5-FU dózisének módosítása az 2. táblázat szerint
	<i>Harmadik előfordulás</i>	A kezelést le kell állítani.
Anaphylaxiás reakció	<i>Első előfordulás</i>	A kezelést le kell állítani.
Interstitialis tüdőbetegség	<i>Első előfordulás</i>	A kezelést le kell állítani.

¹ NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events hatályos változata

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

³ Amikor az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dózisének az egymást követő ciklusok során 70 mg/m²-re emelik, a 2. táblázat dózismódosítási ajánlását kell követni.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

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

Vesekárosodás

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

Idősek

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzióval kezelt betegek közül a NAPOLI-3 klinikai vizsgálatban 49,6%, míg a NAPOLI-1 vizsgálatban 41% volt 65 éves vagy ennél idősebb. A dózist nem szükséges módosítani.

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

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

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió citotoxikus gyógyszer. Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió előkészítése és beadása során védőkesztyű, védőszemüveg és védőruházat viselése javasolt. Terhes szakszemélyzet nem készítheti elő és nem adhatja be az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót.

4.3 Ellenjavallatok

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

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió egy liposzómás irinotekán gyógyszer, amelynek a nem liposzómás irinotekánétól eltérőek a farmakokinetikai tulajdonságai. Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió dóziskoncentrációja és a hatáserőssége is eltér a nem liposzómás irinotekánétól.

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió nem ekvivalens az egyéb nem liposzómás irinotekán készítményekkel, ezért azokkal nem cserélhető fel.

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

Myelosuppressio/neutropenia

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzióval folytatott kezelés alatt javasolt a teljes vérkép monitorozása. A betegek figyelmét fel kell hívni a neutropenia kockázatára és a láz jelentőségére. A lázas neutropeniát (testhőmérséklet $> 38^{\circ}\text{C}$ és neutrofilszám ≤ 1000 sejt/ mm^3) sürgősen kórházban kell kezelni, széles spektrumú intravénás antibiotikummal. Metastaticus pancreas adenocarcinomában szenvedő, ONIVYDE pegyated liposomal infúzióval kezelt betegeknél megfigyeltek neutropeniás lázzal járó sepsist és ennek talaján kialakuló, fatális kimenetelű septicus shock-ot.

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

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

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

Immunsuppresszív hatások és vakcinák

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

Kölcsönhatás erős CYP3A4-induktorokkal

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

Kölcsönhatás erős CYP3A4-gátlókkal vagy erős UGT1A1-gátlókkal

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

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót csak akkor szabad erős UGT1A1-gátlókkal (pl. atazanavir, gemfibrozil, indinavir) együtt adni, ha nincs terápiás alternatíva.

Hasmenés

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió súlyos és életveszélyes hasmenést okozhat. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót nem szabad bélelzáródásban vagy krónikus bélgyulladásban szenvedő betegeknél adni.

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

A korai kezdetű hasmenést vagy kolinerg tüneteket tapasztaló betegeknél fontolóra kell venni a prophylacticus vagy terápiás atropin-kezelést, ha csak nem ellenjavallt. A betegek figyelmét fel kell hívni a később jelentkező hasmenés kockázatára, amely legyengítheti a beteget, és ritka esetben életveszélyes is lehet, mert a gyakori laza vagy vizes széklet dehidratációhoz, elektrolit egyensúlyzavarhoz, colitishez, gastrointestinalis ulcerációhoz, fertőzéshez vagy sepsishez vezethet. Az első folyékony székletürítéskor a betegnek el kell kezdenie nagy mennyiségű, elektrolit tartalmú folyadékot inni. A betegeknél kell, hogy legyen loperamid (vagy ezzel ekvivalens szer) az esetlegesen később jelentkező hasmenés azonnali kezelésére. A loperamid szedését (legfeljebb napi 16 mg) akkor kell kezdeni, amikor először jelentkezik lazán formált vagy laza széklet, illetve a megszokottnál gyakrabban jelentkező első székletürítéskor. A loperamidot mindaddig szedni kell, amíg a hasmenés legalább 12 órányi időtartamra meg nem szűnik. A súlyos hasmenés elkerülése érdekében a beteg ne fogyasszon laktózt tartalmazó termékeket, megfelelően pótolja a folyadékot és kövessen zsírszegény étrendet.

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

Nem szabad új kezelési ciklust kezdeni, amíg a hasmenés legfeljebb 1. fokúra nem javul (vagyis a kezelés előtti székletgyakorisághoz képest naponta legfeljebb 2-3 széklettel van több).

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

Kolinerg reakciók

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

Túlérzékenységi reakciók, beleértve az infúzióval összefüggő akut reakciókat is

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzióval kezelt betegeknél beszámoltak az infúzióval összefüggő reakciókról, leginkább kiütésről, urticariáról, periorbitalis oedemáról és pruritusról. Új események (amelyek mindegyike 1. vagy 2. fokú volt) általában a kezelés elején jelentkeztek, 10 közül csak 2 betegnél történt ilyen esemény az ötödik dózis után. Túlérzékenységi reakciók, köztük infúzióval kapcsolatos akut reakciók, anaphylaxia/anaphylactoid reakciók és angiooedema léphetnek fel. Súlyos túlérzékenységi reakciók esetén az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós kezelést le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Korábbi Whipple-műtét

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

Érbetegségek

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

Pulmonalis toxicitás

Nem liposzómás irinotekánt kapó betegeknél előfordultak interstitialis tüdőbetegséghez (ILD) hasonló, fatális kimenetelű események. A NAPOLI-3 klinikai vizsgálatban az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót oxaliplatinnal, 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban kapó betegek 0,3%-ánál jelentettek pneumonitist. A rizikófaktorok közé tartozik az előzetesen már fennálló tüdőbetegség, pneumotoxikus gyógyszerek vagy kolóniastimuláló faktorok alkalmazása, illetve korábban kapott sugárkezelés. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió terápia előtt és alatt a rizikófaktorral rendelkező betegek respiratorikus tüneit szorosan monitorozni kell. Az irinotekánnal végzett egyik klinikai vizsgálatban a résztvevők kis százalékánál reticulo-nodularis mintázatot láttak a mellkasi röntgenfelvételen. Új vagy progrediáló nehézlégzés, köhögés, ill. láz esetén az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós kezelést a diagnosztikus vizsgálatig haladéktalanul fel kell függeszteni. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziós kezelést le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknélILD igazolódik (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

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

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

A NAPOLI-1 klinikai vizsgálatban 8-ból 5 sovány beteg tapasztalt 3. vagy 4. fokú mellékhatásokat, főként myelosuppressziót, és a 8-ból 7 beteg esetében módosítani kellett a dózist, például az adagolás késleltetésével, a dózis csökkentésével vagy a kezelés leállításával. Óvatosan kell eljárni, ha az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót 18,5 kg/m²-nél alacsonyabb testtömeg-indexű betegeknél alkalmazzák.

Segédanyagok

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió alkalmazását befolyásoló kölcsönhatások

Erős CYP3A4-induktorok

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

Erős CYP3A4-gátlók és UGT1A1-gátlók

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

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

Daganatellenes készítmények (köztük flucitozin az 5-fluorouracil előanyagaként)

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

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

Terhesség

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre elégséges információ. Terhes nőknek adva az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió károsíthatja a magzatot, mert fő összetevője, az irinotekán állatkísérletek során embriotoxikusnak és teratogénnek bizonyult (lásd 5.3 pont). Ezért az állatkísérletek eredményei alapján és az irinotekán hatásmechanizmusát figyelembe véve az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió alkalmazása nem

javallt terhesség alatt, kivéve, ha egyértelműen szükséges. Ha az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió alkalmazására terhesség alatt kerül sor, vagy ha a beteg teherbe esik a kezelés alatt, a beteget tájékoztatni kell a magzatra vonatkozó veszélyekről.

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió oxaliplatinnal, 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban (NALIRIFOX):

Az alábbi, az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió alkalmazásához köthető mellékhatásokat 370 olyan betegnél jelentették, akiket az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió és oxaliplatin/5-FU/LV-kombinációval kezeltek, és akik korábban nem részesültek kemoterápiában a metastaticus pancreas-adenocarcinoma kezelésére.

A leggyakoribb (legalább 20%-os incidenciájú) mellékhatások a következők voltak: hasmenés, hányinger, hányás, csökkent étvágy, kimerültség, asthenia, neutropenia, csökkent neutrofilszám és anaemia. A leggyakoribb súlyos mellékhatások (legalább 5%-os incidenciájú 3. vagy 4. fokú) a következők voltak: hasmenés, hányinger, hányás, csökkent étvágy, kimerültség, asthenia, neutropenia, csökkent neutrofilszám, anaemia és hypokalaemia. A leggyakoribb súlyos mellékhatások (legalább 2%) a következők voltak: hasmenés, hányinger, hányás és dehydratio.

A betegek 9,5%-ánál jelentkezett olyan mellékhatás, ami az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió alkalmazásának végleges leállításához vezetett; a kezelés leállításához vezető leggyakoribb mellékhatás a neutropenia volt.

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió dózisának csökkentése mellékhatások miatt (az ok-okozati összefüggések értékelésétől függetlenül) a betegek 52,4%-ánál fordult elő; a leggyakoribb, dóziscsökkentést igénylő mellékhatások (legalább 5%) a hasmenés, hányinger, neutropenia és a neutrofilszám csökkenése voltak.

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió alkalmazását nemkívánatos események miatt (függetlenül az ok-okozati összefüggés értékelésétől) a betegek 1,9%-ánál kellett megszakítani; a leggyakoribb, a kezelés megszakítását igénylő mellékhatások a túlérzékenység és az infúzióval összefüggő reakciók voltak, amelyek a betegek 0,5%-ánál fordultak elő.

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

A következő, az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió adásával összefüggő mellékhatásokat jelentették 264 metastaticus pancreas adenocarcinómában szenvedő betegnél, akiknél a gemcitabin-alapú kezelés után a betegség progrediált.

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

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

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az itt leírt mellékhatások az ONIVYDE pegyated liposomal infúzióval végzett klinikai vizsgálatokból és a forgalomba helyezést követő klinikai gyakorlatból származnak.

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

4. táblázat: Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzióval kezelt betegeknél jelentett mellékhatások

Szervrendszeri kategória Gyakoriság*	Oxaliplatinnal/5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban (NAPOLI-3 vizsgálat)	5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban (NAPOLI-1 vizsgálat és forgalomba hozatalt követő tapasztalatok)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		
Gyakori	Sepsis, húgyúti fertőzés, candida-fertőzés, nasopharyngitis	Septicus shock, sepsis, pneumonia, lázas neutropenia, gastroenteritis, orális candidiasis
Nem gyakori	Diverticulitis, pneumonia, analis abscessus, lázas fertőzés, gastroenteritis, nyálkahártya-fertőzés, orális gombás fertőzés, Clostridium difficile-fertőzés, conjunctivitis, furunculus, herpes simplex-fertőzés, laryngitis, periodontitis, pustulosus kiütés, sinusitis, fogfertőzés, vulvovaginalis gombás fertőzés	Biliaris sepsis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		
Nem gyakori	Peritumoralis ödéma	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Anaemia, neutropenia, thrombocytopenia	Neutropenia, leukopenia, anaemia, thrombocytopenia
Gyakori	Lázás neutropenia, leukopenia, lymphopenia	Lymphopenia
Nem gyakori	Pancytopenia, Haemolytikus anaemia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
Nem gyakori	Hypersensitivitas	Hypersensitivitas
Nem ismert		Anaphylaxia/anaphylactoid reakció, angiooedema
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		

Nagyon gyakori	Hypokalaemia, csökkent étvágy	Hypokalaemia, hypomagnesaemia, dehydratio, csökkent étvágy
Gyakori	Dehydratio, hyponatraemia, hypophosphataemia, hypomagnesaemia, hypoalbuminaemia, hypocalcaemia	Hypoglycaemia, hyponatraemia, hypophosphataemia
Nem gyakori	Elektrolitegyensúly-zavar, hypercalcaemia, sejtelhalás, hypochloraemia, köszvény, hyperglykaemia, hyperkalaemia, vashiány, alultápláltság	
Pszichiátriai kórképek		
Gyakori		Insomnia
Nem gyakori	Insomnia, zavart állapot, depressio, neurosis	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Peripheriás neuropathia, az érzés zavara, paraesthesia	Szédülés
Gyakori	Tremor, neurotoxicitás, dysaesthesia, cholinerg szindróma, fejfájás, szédülés	Cholinerg szindróma, az érzés zavara
Nem gyakori	Görcsroham, cerebralis haemorrhagia, ischaemiás stroke, anosmia, ageusia, egyensúlyzavar, hypersomnia, hypaesthesia, intellektuális rendellenesség, lethargia, memóriakárosodás, praesyncope, syncope, tranzienis ischaemiás attack	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		
Gyakori	Homályos látás	
Nem gyakori	Szemirritáció, csökkent látásélesség	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		
Nem gyakori	Vertigo	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
Gyakori	Tachycardia	Hypotensio
Nem gyakori	Angina pectoris, akut myocardialis infarctus, szívdobogásérzés	
Érbetegségek és -tünetek		
Gyakori	Hypotensio, thromboemboliás események	Pulmonalis embolisatio, thromboemboliás események
Nem gyakori	Hypertensio, peripheriás hidegérzet, haematoma, phlebitis	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Gyakori	Pulmonalis embolisatio, csuklás, nehézlégzés, epistaxis	Nehézlégzés, dysphonia
Nem gyakori	Oropharyngealis fájdalom, köhögés, nasalis gyulladás, atelectasia, dysphonia, pneumonitis	Hypoxia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Hasmenés, hányinger, hányás, abdominalis fájdalom/kellemtelenség, stomatitis	Hasmenés, hányás, hányinger, abdominalis fájdalom, stomatitis
Gyakori	Colitis, enterocolitis, székrekedés, szájszárazság, flatulentia, abdominalis distensio, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, haemorrhoidok, dysphagia	Colitis, haemorrhoidok
Nem gyakori	Gastrointestinalis toxicitás, duodenalis obstructio, analis inkontinencia, aphthás fekély, oralis dysaesthesia, szájfájdalom, nyelvbetegség, analis fissura, cheilitis angularis, dyschezia, oralis paraesthesia,	Oesophagitis, proctitis

	fogsúvasodás, eructatio, gyomorbetegség, gastritis, fogínybetegség, fogínyfájdalom, haematochezia, hyperaesthesiás fog, paralitikus ileus, ajakduzzanat, szájfekélyek, oesophagealis görcs, periodontalis betegség, rectalis haemorrhagia	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		
Gyakori	Hyperbilirubinaemia	Hypoalbuminaemia
Nem gyakori	Cholangitis, toxikus hepatitis, cholestasis, hepatikus cytolysis	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Nagyon gyakori	Alopecia	Alopecia
Gyakori	Bőrszárazság, palmoplantaris erythrodysaesthesia szindróma, kiütés, bőr-hyperpigmentatio	Pruritus
Nem gyakori	Pruritus, hyperhidrosis, hólyagos bőrgyulladás, generalizált exfoliatív dermatitis, erythema, körömtoxicitás, papula, petechiák, psoriasis, bőrérzékenység, bőrhámlás, bőrlaesio, teleangiectasia, urticaria	Urticaria, kiütések, köröm elszíneződése
Nem ismert		Erythema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Gyakori	Izomgyengeség, myalgia, izomgörcs	
Nem gyakori	Arthralgia, hátfájdalom, csontfájdalom, végtagfájdalom, polyarthrit	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
Gyakori	Akut vesesérülés	Akut veseelégtelenség
Nem gyakori	Vesekárosodás, veseelégtelenség, dysuria, proteinuria	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		
Nem gyakori	Vulvovaginalis szárazság	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Nagyon gyakori	Asthenia, nyálkahártya-gyulladás	Láz, peripheriás oedema, nyálkahártya-gyulladás, asthenia
Gyakori	Láz, ödéma, hidegrázás	Infúzióval összefüggő reakció, ödéma
Nem gyakori	Rossz közérzet, általános fizikai állapotromlás, gyulladás, többszervi működészavar-szindróma, influenza-szerű betegség, nem cardialis eredetű mellkasi fájdalom, hónalji fájdalom, mellkasi fájdalom, hypothermia, fájdalom, arcduzzanat, hőmérséklet-intolerancia, xerosis	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
Nagyon gyakori	Testtömegcsökkenés	Testtömegcsökkenés
Gyakori	Emelkedett transzaminázok (GPT és GOT), emelkedett alkalikus foszfatáz, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz, emelkedett vér-kreatininszint	Emelkedett bilirubin, emelkedett transzaminázok (GPT és GOT), emelkedett INR (nemzetközi normalizált arány)
Nem gyakori	Emelkedett INR (nemzetközi normalizált arány), csökkent összfehérjeszint, csökkent renalis kreatinin clearance, megnyúlt QT-intervallum az elektrokardiogramon, emelkedett monocitaszám, emelkedett troponin I-szint	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		

Gyakori	Infúzióval összefüggő reakció	
---------	-------------------------------	--

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

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Myelosuppressio

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió oxaliplatinnal, 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

Halálos kimenetelű lázas neutropeniát vagy pancytopeniát jelentettek, mindkettőt a NALIRIFOX-karon lévő betegek 0,3%-ánál.

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

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

Neutropenia/leukopenia

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió oxaliplatinnal, 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

3. vagy 4. fokú leukopenia a NALIRIFOX kezelést kapó betegek 0,8%-ánál fordult elő.

A NAPOLI-3 vizsgálat, amelyben az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió + oxaliplatin/5-FU/LV-kombinációt (NALIRIFOX) hasonlították össze a gemcitabin + albuminhoz kötött paklitaxel- (Gem+NabP) kombinációval, biztonságossági adatai szerint a Gem+NabP-karon magasabb volt a neutropenia incidenciája. A NALIRIFOX kezelést kapó betegek 14,1%-ánál jelentkezett 3. vagy 4. fokú neutropenia, 9,7%-ánál neutrofilszám-csökkenés és 1,9%-ánál lázas neutropenia.

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

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

A nadírig eltelt idő mediánja 3. vagy magasabb fokú neutropenia esetén 23 (tartomány 8–104) nap az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió első dózisának beadását követően.

Thrombocytopenia

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió oxaliplatinnal, 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

3. vagy 4. fokú thrombocytopenia a NALIRIFOX kezelést kapó betegek 0,5%-ánál fordult elő.

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

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

Anaemia

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió oxaliplatinnal, 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

3. vagy 4. fokú anaemia a NALIRIFOX kezelést kapó betegek 7,3%-ánál fordult elő.

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

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

Akut veseelégtelenség

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió oxaliplatinnal, 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

A NAPOLI-3 vizsgálatban a NALIRIFOX kezelést kapó betegek 0,3%-ánál fordult elő vesekárosodás, ami minden esetben 3. vagy 4. fokú volt. 0,5%-nál fordult elő 1–4. fokú veseelégtelenség, melyek közül 0,3%-nál a veseelégtelenség 3. vagy 4. fokú volt. 1,1%-nál fordult elő 1–4. fokú akut vesesérülés, melyek közül 0,8%-nál az akut vesesérülés 3. vagy 4. fokú volt. A NALIRIFOX kezelést kapó betegek 1,4%-ánál fordult elő 1–4. fokú vérkreatininszint-emelkedés, melyek közül 0,3%-nál a vérkreatininszint emelkedése 3. vagy 4. fokú volt. 0,3%-nál fordult elő 1-2. fokú renalis kreatinin clearance-csökkenés. A NALIRIFOX karon egy esetben (0,3%) halálos kimenetelő veseelégtelenség fordult elő.

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

A NAPOLI-1 vizsgálatban vesekárosodást és akut veseelégtelenséget azonosítottak, általában olyan betegeknél, akiknél volumendeplició lépett fel hányinger/hányás és/vagy hasmenés következtében. Akut veseelégtelenségről számoltak be 117-ből 6 betegnél (5,1%) az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV-karon.

Hasmenés és ehhez kapcsolódó mellékhatások

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió oxaliplatinnal, 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

A NAPOLI-3 vizsgálat biztonságossági adatai szerint a NALIRIFOX karon magasabb volt a bármilyen fokú hasmenés, valamint a 3. vagy 4. fokú hasmenés incidenciája is. 1–4. fokú hasmenés a betegek 64,3%-ánál, míg 3. vagy 4. fokú hasmenés a betegek 19,5%-ánál fordult elő a NALIRIFOX karon. A NALIRIFOX kezelést kapó betegeknél kolinerg reakciókat jelentettek, például rhinitist, rhinorrhoeat, fokozott salivatiót, kipirulást és megnövekedett könnytermelést.

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

A NAPOLI-1 vizsgálatban 3. vagy 4. fokú hasmenés lépett fel az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV-kezelést kapó 117 beteg közül 15 betegnél (12,8%). A később jelentkező hasmenést tapasztaló betegeknél az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió előző dózisától a hasmenés megkezdődéséig eltelt medián időtartam 8 nap volt. Korai kezdetű, rendszerint a dózis beadása után 24 órán belül jelentkező hasmenés léphet fel, amely általában átmeneti jellegű. A korai kezdetű hasmenéshez társulhatnak kolinerg tünetek is, például rhinitis, fokozott salivatio, kipirulás, diaphoresis, bradycardia, pupillaszűkület, valamint hyperperistaltica, amely hasi görcsöket okozhat. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV-infúzióval kezelt betegek 29,9%-ánál lépett fel korai kezdetű hasmenés, kolinerg reakciók pedig 3,4%-nál léptek fel.

Infúzióval kapcsolatos reakciók

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió oxaliplatinnal, 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

A NAPOLI-3 vizsgálatban infúzióval kapcsolatos reakciók a NALIRIFOX kezelést kapó betegek 1,4%-ánál fordult elő. Minden eset enyhe vagy közepesen súlyos volt (1. vagy 2. fokú).

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

A NAPOLI-1 vizsgálatban az infúzióhoz kapcsolódó akut reakciókról számoltak be a betegek 6,8%-ánál az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV-karon.

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

Összességében nem jelentettek jelentős klinikai eltérést a biztonságosság terén a 65 éves vagy ennél fiatalabb, illetve az ennél idősebb betegeket tekintve.

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió oxaliplatinnal, 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

A NAPOLI-3 vizsgálatban a betegek életkorának mediánja 65 év volt (tartomány 20–85 év). A betegek 50,1%-a volt 65 éves vagy idősebb, 6,9%-uk volt 75 éves vagy idősebb. A NALIRIFOX karon a korcsoportonkénti és a teljes populációban mért biztonságossági adatok összhangban voltak.

ONIVYDE pegylated liposomal infúzió 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban:

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

Ázsiai betegpopuláció

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

Májkárosodásban szenvedő betegek

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

UGT1A1 alléllal rendelkező betegek

Azok az egyének, akik 7/7 homozigóták az UGT1A1*28 allélra, a neutropenia fokozott kockázatának vannak kitéve a nem liposzómás irinotekán hatására. A NAPOLI-1 vizsgálatban a legalább 3. fokú neutropenia gyakorisága az ilyen betegeknél hasonló volt [7-ből 2 (28,6%)], mint az UGT1A1*28 allélra nem homozigóta, 70 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal infúzió kezdődőzist kapó betegeknél megfigyelt gyakoriság [110-ből 30 beteg (27,3%)] (lásd 5.1 pont). Ezt a megfigyelést a NAPOLI-3 vizsgálatban nem értékelték.

Sovány betegek (testtömegindex < 18,5 kg/m²)

A NAPOLI-1 vizsgálatban 8-ből 5 sovány beteg tapasztalt 3. vagy 4. fokú mellékhatást, főként myelosuppressziót, és a 8-ből 7 beteg esetében módosítani kellett a dózist, például az adagolás késleltetésével, a dózis csökkentésével vagy a kezelés leállításával (lásd 4.4 pont). Ezt a megfigyelést a NAPOLI-3 vizsgálatban nem értékelték.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túladagolás

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

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

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

Farmakodinámiás hatások

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

NAPOLI-3:

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió oxaliplattal, 5-fluorouracillal és leukovorinnal kombinációban (NALIRIFOX) történő alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát a NAPOLI-3, randomizált, multicentrikus, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték, amiben 770 olyan metastaticus pancreas adenocarcinómában szenvedő beteg vett részt, akik korábban nem részesültek kemoterápiában a metastasis kezelésére. A randomizációt régió, májmetasztázisok és az ECOG teljesítményszűrés alapján sztratifikálták. A betegeket 1:1 arányban az alábbi kezelési karokra randomizálták:

NALIRIFOX: 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal infúzió intravénásan 90 perc alatt beadva, amit 60 mg/m² oxaliplatin intravénás beadása követ 120 perc alatt, majd 400 mg/m² leukovorin intravénásan 30 perc alatt, végül pedig 2400 mg/m² 5-FU intravénásan 46 óra alatt. Ezt a kezelést kéthetente alkalmazták.

Gem+NabP: 125 mg/m² dózisban albuminhoz kötött paklitaxel intravénás infúzióban 35 perc alatt beadva, majd 1000 mg/m² gemcitabin intravénásan 30 perc alatt beadva a 28 napos kezelési ciklus 1., 8. és 15. napján.

Az UGT1A1*28 allélre homozigóta betegek kezelését az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió változatlan dóziséval (50 mg/m²) kezdték meg, és ezeket a betegeket a biztonságosság érdekében szoros megfigyelés alatt tartották.

A kezelést a RECIST V1.1 által definiált betegségprogresszióig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig folytatták. A tumorstátusz értékelésére a vizsgálat kezdetén és azt követően 8 hetente került sor, a vizsgáló által a RECIST v1.1 szerint értékelve.

A hatásosság értékelésének fő kimenete a teljes túlélés (OS), a progressziómentes túlélés (PFS) és az objektív válaszarány (ORR) voltak.

Az alapvető demográfiai adatok és a betegek jellemzői a következők voltak: 65 éves medián életkor (tartomány: 20–85 év); 50% 65 éves vagy idősebb; 56% férfi; 83% fehér; 5% ázsiai; 3% fekete vagy afroamerikai; az ECOG teljesítményszátasz a betegek 43%-ában 0 és 57%-ában 1 volt; a betegek 87%-ánál voltak májattétek.

A NAPOLI-3 statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az OS és a PFS tekintetében a NALIRIFOX karban a Gem+NabP-karhoz képest, a statisztikai elemzési tervben szereplő eredeti rétegzési meghatározás szerint. A végső elemzésnél az OS mediánja 11,1 hónap (95%-os CI: 10,0; 12,1; kockázati arány: 0,84 [95%-os CI: 0,71; 0,99]; p=0,04) volt a NALIRIFOX karon és 9,2 hónap (95% CI: 8,3, 10,6) a Gem+NabP karon. A frissített OS-analízist az 5. táblázat és az 1. ábra tartalmazza.

5. táblázat: A NAPOLI-3 klinikai vizsgálat hatásossági eredményei

	NALIRIFOX (N=383)	Gem+NabP (N=387)
Frissített teljes túlélés, határnap=2023. október 3.		
Elhalálozások száma, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Teljes túlélés mediánja (hónap)	11,1	9,2
(95%-os CI)	(10,0; 12,1)	(8,3; 10,6)
Kockázati arány (95%-os CI) *	0,85 (0,73; 0,99)	
Progressziómentes túlélés, határnap=2022. július 23.**		
Elhalálozás vagy progresszió, n (%)	249 (65)	259 (67)
Progressziómentes túlélés mediánja (hónap)	7,4	5,6
(95% CI)	(6,0; 7,7)	(5,3; 5,8)
Kockázati arány (95%-os CI) *	0,70 (0,59; 0,84)	
p-érték †	0,0001	
Objektív válaszarány, határnap=2022. július 23.		
Objektív válaszarány (95%-os 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 (N=383)	Gem+NabP (N=387)
--	-----------------------------	----------------------------

NALIRIFOX=ONIVYDE pegyated liposomal +oxaliplatin/5-fluorouracil/leukovorin;

Gem+NabP=gemcitabin+albuminhoz kötött paklitaxel

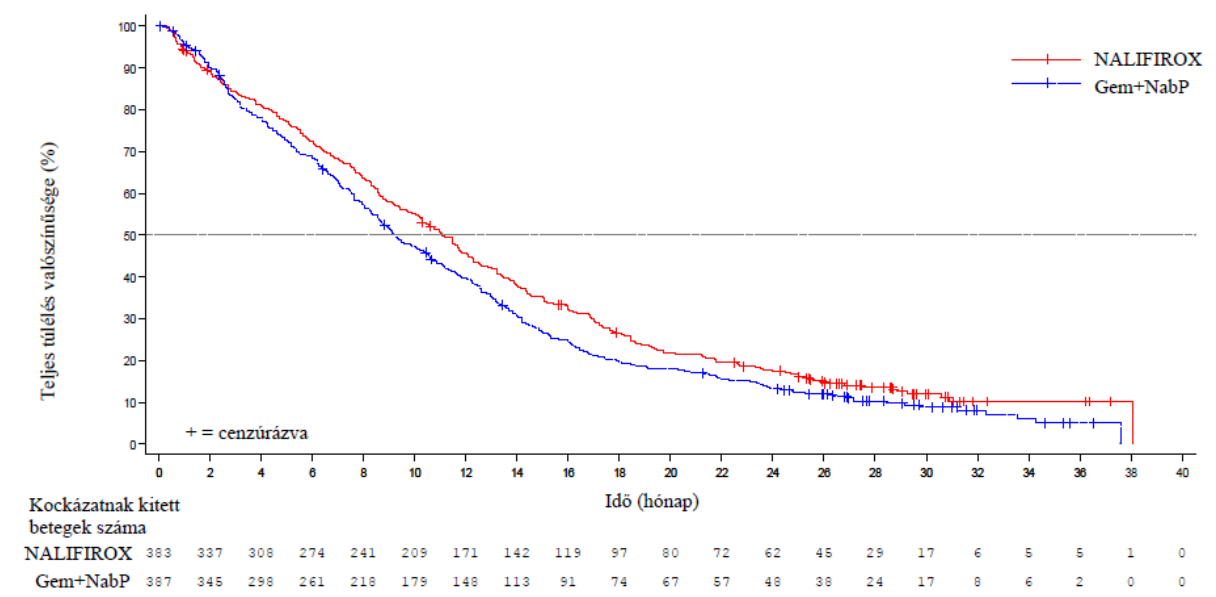
* ECOG teljesítményszűrés, régió (Észak-Amerika, Kelet-Ázsia és a világ többi része) és májmetasztázis szerint rétegzett Cox-arányos kockázati modell alapján

** A betegeket cenzúrázták, ha egyéb rákellenes terápiát kezdtek, vagy visszavonták a vizsgálati beleegyezést, vagy sikertelen volt az utánkövetés, vagy ha 2 egymást követő tumorvizsgálatot kihagytak, és ezt követően progresszió vagy halál következett be.

† Rétegzett lograng-próba alapján.

Rövidítések: CR=teljes válasz, PR=részleges válasz; CI=konfidenciaintervallum

1. ábra: A teljes túlélés frissített Kaplan–Meier-görbéje, határnap=2023. október 3. a NAPOLI-3 vizsgálatban



NAPOLI-1:

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

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

A NAPOLI-1 klinikai vizsgálatban a metastaticus pancreas adenocarcinómában szenvedő betegek legfőbb beválasztási kritériumai a következők voltak: Karnofsky-féle teljesítményszűrés (KPS) ≥ 70,

normál bilirubinszint, transzaminázszintek $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ vagy $\leq 5 \times \text{ULN}$ a májmetasztázisos betegeknél és albumin $\geq 3,0$ g/dl.

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

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

A betegek a kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig kapták. Az elsődleges végpont mértéke a teljes túlélés (OS) volt. További végpontok között volt a progressziómentes túlélés (PFS) és az objektív válaszarány (ORR). Az eredmények a 6. táblázatban láthatók. A teljes túlélést a 2. ábra szemlélteti.

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

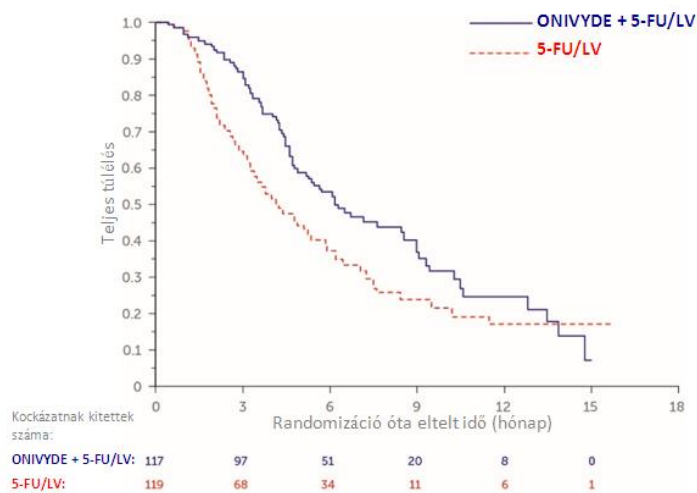
	ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=119)
Teljes túlélés¹		
Elhalálozások száma, n (%)	75 (64)	80 (67)
OS mediánja (hónap)	6,1	4,2
(95%-os CI)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Kockázati arány (95%-os CI) ³	0,67 (0,49–0,92)	
p-érték ⁴	0,0122	
Progressziómentes túlélés^{1,2}		
Elhalálozás vagy progresszió, n (%)	83 (71)	92 (77)
PFS mediánja (hónap)	3,1	1,5
(95%-os CI)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Kockázati arány (95%-os CI) ³	0,56 (0,41–0,75)	
p-érték ⁴	0,0001	

	ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=119)
Objektív válaszarány²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
Arány 95%-os CI-je ⁵	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Arány különbsége (95%-os CI) ⁵	15,4 (8,5; 22,3)	
p-érték ⁶	< 0,0001	

- 1 A mediánérték a túlélési idő mediánjának Kaplan–Meier-féle becslése
- 2 A RECIST v1.1 irányelvek szerint.
- 3 Cox-modelles elemzés
- 4 Nem stratifikált logrank próba
- 5 Normál approximáció alapján
- 6 Fisher-féle egzakt próba

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

2. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a NAPOLI-1 vizsgálatban



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

Gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Az össz-irinotekán és össz-SN-38 plazmabeli farmakokinetikáját olyan rákbetegeknél értékelték, akik ONIVYDE pegyated liposomal infúziót kaptak monoterápiában vagy kombinált kemoterápia részeként, 35 és 155 mg/m² közötti dózisban. Az elemzés 1058 rákbeteg figyelembe vételével populációs farmakokinetikai analízis alkalmazásával történt. Az össz-irinotekán és SN-38 analitikok 70 mg/m² monoterápiában alkalmazott vagy 50 mg/m² kombinációs kemoterápia (ONIVYDE pegyated liposomal/oxaliplatin/5-FU/LV) részeként alkalmazott ONIVYDE pegyated liposomal infúzió beadása utáni farmakokinetikai paramétereit a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat: Az össz-irinotekán és össz-SN-38 geometriai átlagok (geometriai CV) összefoglalása

Kezdő dózis (mg/m ²)	Leíró statisztikák	Össz-irinotekán			Össz-SN-38	
		C _{max} [µg/ml]	AUC _{SS} [nap×µg/ml]	t _{1/2} [nap]	C _{max} [ng/ml]	AUC _{SS} [nap×ng/ml]
50*	N	360	360	360	360	360
	Geometriai átlag	25,1	37,8	1,93	2,09	12,1
	Geometriai CV (%)	18,5	73,6	14	42,1	46,6
70**	N	116	116	116	116	116
	Geometriai átlag	29,0	46,6	1,91	2,50	14,5
	Geometriai CV (%)	17,6	60,3	8,4	57,3	45,0

AUC_{SS}: A plazmakoncentrációs görbe alatti terület kéthetes egyensúlyi állapotban

t_{1/2}: terminális eliminációs felezési idő

C_{max}=maximális plazmakoncentráció

CV=variációs koefficiens

* ONIVYDE pegyated liposomal/oxaliplatin/5-FU/leucovorin (NAPOLI-3)

** ONIVYDE pegyated liposomal/5-FU/leucovorin (NAPOLI-1)

Eloszlás

A liposzómás irinotekán közvetlen mérése azt mutatja, hogy az irinotekán 95%-a bent marad a liposzómában a cirkuláció alatt. A nem liposzómás irinotekán nagy eloszlási térfogatot mutat (138 l/m²). Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió eloszlási térfogata 4 l (populációs farmakokinetikai elemzés szerint), ami arra utal, hogy az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió nagymértékben a vaszkuláris folyadékban marad.

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

Biotranszformáció

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

Az irinotekánnak az SN-38 aktív metabolittá történő átalakulását karboxilészteráz enzimek mediálják. *In vitro* vizsgálatok azt jelzik, hogy sem az irinotekán, sem az SN-38, sem egy további metabolit, az aminopentán karboxilsav (APC) nem gátolja a citokróm P-450 izoenzimeket. Ezután az

SN-38 elsősorban az UDP-glükuronil-transzferáz 1A1 (UGT1A1) enzim által konjugálódik glükuronid metabolittá. Az UGT1A1 aktivitás csökkent mértékű azoknál, akiknél csökkent enzimaktivitáshoz vezető genetikai polimorfizmus, például UGT1A1*28 polimorfizmus áll fenn. A populációs farmakokinetikai elemzés szerint nem volt szignifikáns összefüggés az UGT1A1*28 polimorfizmus (7/7 homozigóta [8%] és nem 7/7 homozigóta), valamint az SN-38 clearance között.

Elimináció

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

A nem liposzómás irinotekán renális exkréciója 11–20%; az SN-38-é <1%; az SN-38 glükuronidé pedig 3%. A nem liposzómás irinotekán beadása után az irinotekán és metabolitjai (SN-38 és SN-38 glükuronid) 48 órás kumulatív biliáris és renális exkréciója két beteg esetében 25% (100 mg/m²) és 50% (300 mg/m²) között volt.

Vesekárosodás

Nem végeztek külön farmakokinetikai vizsgálatot vesekárosodásban szenvedő betegek körében. A kreatinin clearance nem bizonyult szignifikáns kovariánsnak az SN-38 clearance tekintetében. Súlyos vesekárosodásban szenvedő (CL_{cr} < 30 ml/perc) betegek vonatkozásában nem állt rendelkezésre elég adat ahhoz, hogy fel lehessen mérni a farmakokinetikára kifejtett hatást (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Nem végeztek külön farmakokinetikai vizsgálatot májkárosodásban szenvedő betegek körében. Egy populációs farmakokinetikai elemzésben az emelkedett bilirubinszintet kapcsolatba hozták a csökkent SN-38 clearance-szel. Az 1,14 mg/dl-es bilirubinszint (a teljes populáció 95. percentilise) az SN-38 AUC 32%-os növekedéséhez vezet a 0,44 mg/dl-es medián bilirubinszinthez képest (a modellben értékelt 1055 beteg közül 54 beteg bilirubinszintje legalább 1,14 mg/dl volt). A 2,8 mg/dl-nél magasabb bilirubinszintű betegek esetében nem állnak rendelkezésre adatok. Ugyanakkor az emelkedett ALAT/ASAT koncentrációknak nem volt hatása az össz-SN-38 koncentrációkra. Nem áll rendelkezésre információ olyan betegekről, akiknél az összbilirubinszint meghaladta a normál tartomány felső határának 2-szeresét.

Egyéb különleges betegcsoportok

Életkor és nem

A 20 és 87 év közötti (köztük a korábbi vizsgálatokban 11%, a NAPOLI-3 vizsgálatban 6,9% 75 éves vagy idősebb) betegek populációs farmakokinetikai elemzése arra utal, hogy az életkornak nincs klinikailag jelentős hatása az irinotekán és az SN-38 expozíciójára.

A nemet szignifikáns kovariánsnak találták a populációs farmakokinetikai elemzésben: az irinotekán AUC 28%-kal, a klinikailag jelentős SN-38 AUC 32%-kal nőtt a nők esetében, ha nem korrigálták más kovariánsra.

Etnikum

A populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatja, hogy az irinotekán AUC-értéke 32%-kal alacsonyabb – ami klinikailag jelentős – az ázsiai etnikumú résztvevőknél, mint a más etnikumúaknál.

Farmakokinetikai/farmakodinámiai összefüggések

NAPOLI-3:

A NAPOLI-3 vizsgálatba bevont 360, 5-fluorouracillal, leukovorinnal és oxaliplatinnal kombinált 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal infúzióval kezelt vizsgálati alany adataira összpontosító expozíció-biztonsági elemzés során úgy tűnt, hogy az irinotekán és az SN-38 növekvő expozíciójával

nő a 3. vagy magasabb fokú hasmenés vagy a 3. vagy magasabb fokú neutropenia valószínűsége. Az expozíció–hatásosság-összefüggés nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak.

NAPOLI-1:

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

A NAPOLI-1 vizsgálatban az össz-irinotekán és SN-38 magasabb plazmaexpozíciójához az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió +5-FU/LV kezelési karon hosszabb OS és PFS, valamint magasabb ORR (objektív válaszarány) társult.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt adagolású, egereken, patkányokon és kutyákon végzett dózistoxicitási vizsgálatokban a toxicitás a gastrointestinalis traktusban és a haematologiai rendszerben jelentkezett. A hatások súlyossága dóziszfüggő és reverzibilis volt. A megfigyelt mellékhatás nélküli szint (NOAEL) patkányoknál és kutyáknál, 18 hétig 3 hetente 90 perces intravénás ONIVYDE pegylated liposomal infúzió után 155 mg/m^2 volt.

Kutyákkal végzett farmakológiai biztonságossági vizsgálatokban az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió nem fejtett ki hatást a kardiovaszkuláris, a haemodinamikai, az elektrokardiográfiás, illetve a respiratorikus paraméterekre egészen 18 mg/kg vagy 360 mg/m^2 dóziséig. Patkányokkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban nem figyeltek meg olyan jelet, amely központi idegrendszeri toxicitásra utalt volna.

Genotoxikus és karcinogén potenciál

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

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzióval nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat. A nem liposzómás irinotekánnal 13 hétig hetente egyszer 150 mg/m^2 maximális dózissal kezelt patkányoknál nem jelentettek a kezeléssel összefüggő tumort a kezelés vége után 91 héttel. Ilyen feltételek mellett szignifikáns lineáris trend volt látható a dózis és az uterus tubaszögletének stromalis endometrialis polypjai és a stromalis endometrialis sarcomák együttes előfordulása között. A hatásmechanizmusa miatt az irinotekán potenciálisan karcinogénnek tekinthető.

Reprodukciós toxicitás

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

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

A nem liposzómás irinotekán atrófiát okozott patkányok és kutyák hímvivarszerveiben, napi többszöri 20 mg/ttkg és $0,4 \text{ mg/ttkg}$ dózisok adása után. Ezek a hatások reverzibilisek voltak a kezelés elhagyása után.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Liposzómaképző lipidek

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

Koleszterin

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

Egyéb segédanyagok

Szacharóz-oktaszulfát

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

Nátrium-klorid

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

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

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Hígítás után:

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

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

6.4 Különleges tárolási előírások

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

Nem fagyasztható!

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

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

Minden egyes csomag egy db injekciós üveget tartalmaz.

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

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

Az oldat előkészítése és beadása

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

A metastaticus pancreas-adenokarcinómában szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére először az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót, majd az oxaliplatint, utána az LV-t és végül az 5-FU-t kell beadni.

A metastaticus pancreas-adenokarcinóma kezelésére olyan felnőtt betegeknél, akiknél a gemcitabin alapú terápia után progresszió lépett fel, először az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót kell beadni, utána az LV-t, majd végül az 5-FU-t. Az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót nem szabad bolus injekcióként vagy hígítatlan oldatként beadni.

Az infúzió előkészítése során aszeptikus technikát kell alkalmazni. Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió csak egyszeri alkalmazásra való.

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

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1130/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

A forgalomba hozatali engedély utolsó megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA:

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Franciaország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

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

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

DSPC

Koleszterin

MPEG-2000-DSPE

Szacharóz-oktaszulfát

HEPES puffer

Nátrium-klorid

Injekcióhoz való víz

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum diszperziós infúzióhoz.

43 mg/10 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

A készítmény csak egyszeri alkalmazásra való.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

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

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

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

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

Citotoxikus: óvatosan kezelendő és különleges ártalmatlanítást igényel.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1130/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

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

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

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

43 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

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

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

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

A betegtájékoztató tartalma

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

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

Milyen típusú gyógyszer és hogyan hat?

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

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

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

Milyen betegségek esetén alkalmazható az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió?

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió felnőtt betegek olyan hasnyálmirigyrákjának a kezelésére szolgál, amely már áttétet adott, vagyis áttért a szervezetben más szervekre is (metasztatikus hasnyálmirigyrák), és amelyre korábban még nem kaptak kezelést vagy már kaptak gemcitabin hatóanyagú gyógyszeres kezelést.

Korábban még nem kezelt betegek esetében az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió más daganatellenes gyógyszerekkel, az oxaliplatinnal, az 5-fluorouracillal és a leukovorinnal együtt használatos.

Korábban gemcitabinnal már kezelt betegek esetében az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió két másik daganatellenes gyógyszerrel, az 5-fluorouracillal és a leukovorinnal együtt használatos.

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

2. Tudnivalók az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió alkalmazása előtt

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

Ne alkalmazza az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

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

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

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

Mi a teendő hasmenés esetén?

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

Vérvizsgálatok és más orvosi kivizsgálások

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúziós kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa vérvizsgálatokat (és esetleg egyéb kivizsgálásokat) fog kérni, amelyek alapján meghatározza az Ön számára megfelelő kezdőadagot.

A kezelés során vérvételekre és egyéb vizsgálatokra is szükség lesz, hogy kezelőorvosa nyomon követhesse az Ön vérképét, illetve felmérje, hogyan reagál a szervezete a kezelésre. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa módosítja a gyógyszer adagolását, vagy a kezelést.

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió

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

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

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

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

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

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

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

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

Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió egyidejű alkalmazása étellel és itallal

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

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

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

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

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió nátriumot tartalmaz

A gyógyszer 33,1 mg nátriumot (ami a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami a felnőtteknek ajánlott napi maximálisan 2 g nátriumbevitel 1,65%-a.

3. Hogyan kell alkalmazni az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót?

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót csak olyan egészségügyi szakember adhatja be, aki képzett a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában.

Pontosan kövesse kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember összes utasítását.

Kezelőorvosa dönt az Önnek beadandó adagokról.

Az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót cseppinfúzió formájában, alkalmanként egy adagban, 90 perc alatt adják be az Ön egyik vénájába.

Ha az ön daganatos betegségét korábban még nem kezelték, az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió beadása után három másik gyógyszert is kapni fog: oxaliplatint, leukovorint és 5-fluorouracilt.

Ha az ön daganatos betegségét korábban már kezelték gemcitabinnal, az ONIVYDE pegyated liposomal infúzió beadása után két másik gyógyszert is kapni fog: leukovorint és 5-fluorouracilt.

A kezelést kéthetente megismétlik.

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

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

A mellékhatások enyhítésére a kezelőorvosa felírhat további gyógyszereket.

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

- ha az infúzió beadása alatt vagy röviddel utána vizenyős duzzanatot észlel a bőre alatt (angioödéma), vagy súlyos allergiás tüneteket észlel, például hirtelen fullad, kipirul, hányingere lesz, megfájdul a feje, bőrkiütést vagy csalánkiütést tapasztal (hirtelen megjelenő, viszkető kiütés a bőrön, duzzadt piros foltokkal), viszketést érez, duzzanat keletkezik a szeme körül, szorítást érez a mellkasában vagy a torkában. A súlyos allergiás reakciók életveszélyesek lehetnek. Ilyenkor szükségessé válhat az infúziós kezelés leállítása, a beteg kezelése és a mellékhatások alakulásának nyomonkövetése;
- ha belázasodik, hidegrázása van, vagy fertőzésre utaló más tünete jelentkezik (ugyanis ez azonnali kezelést igényelhet);
- ha súlyos, tartós hasmenése van (híg és gyakori székletek) – lásd 2. pont.

A következő egyéb mellékhatások fordulhatnak elő:

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

Laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek változásai:

- alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia és leukopénia), alacsony vörösvértestszám (vérszegénység);
- a vérlemezék alacsony száma (trombocitopénia);
- alacsony elektrolitszintek a szervezetben (pl. kálium, magnézium).

Gyomor és bélrendszer:

- hasmenés (laza vagy vizes, gyakori széklet);
- hányinger és hányás;
- gyomortáji vagy hasi fájdalom;
- szájfekély;
- a tápcsatornát bélelő nyálkahártya kisebbedése és duzzanata (nyálkahártya-gyulladás).

Általános:

- fogyás;
- étvágycsökkenés;
- a testfolyadék csökkenése (dehidráció vagy kiszáradás);
- fáradtság és általános gyengeség;
- rendellenes folyadékgyülem a szervezetben, ami az érintett szövetek duzzanatát okozza (ödéma vagy vizenyő);
- láz.

Bőr:

- szokatlan hajhullás.

Idegrendszer:

- szédülés;
- idegkárosodás a karokban és lábakban, ami fájdalmat vagy zsibbadást, égő érzést és bizsergést okoz (perifériás neuropátia);
- zsibbadáshoz, bizsergéshez, tűszúráshoz hasonló érzés (paraesthesia);
- rossz íz a szájbán..

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek változásai:

- a fehérvérsejtek egyik altípusának, a nyiroksejteknek az alacsony száma (limfopénia; a limfocitáknak az immunrendszer működésében van fontos szerepük);
- alacsony vércukorszint (hipoglikémia);
- kórosan alacsony albuminszint (az albumin a szervezetben lévő fontos fehérje);
- a májenzimek (GPT, GOT vagy GGT) szintjének emelkedése a vérvizsgálati eredményekben;
- az alkalikus foszfatáz (bizonyos kémiai folyamatokat elősegítő, a szervezet különböző részeiben megtalálható fehérje) emelkedett szintje a vérben. Az alkalikus foszfatáz megemelkedett vérszintje a májat vagy csontokat érintő betegség tünete lehet;
- a bilirubinszint emelkedése májfunkcióval kapcsolatos laboreredményekben (a bilirubin egy narancssárga-sárga festékanyag, ami a vörösvértestek normális lebomlásának bomlásterméke);

- emelkedés a véralvadással kapcsolatos laboreredményekben (emelkedett INR);
- a vér kreatininszintjének emelkedése, ami azt jelzi, hogy a vesék nem működnek megfelelően.

Gyomor és bélrendszer:

- a gyomor és a belek gyulladása (gasztroenteritisz vagy gyomor- és bélhurut)
- a belek gyulladása (kolitisz), a belek hasmenést okozó gyulladása (enterokolitisz), bélgázosság, haspuffadás;
- emésztési zavar;
- székrekedés;
- a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyásával járó betegség (gasztroözofageális reflux betegség);
- nyelési nehézség (diszfágia);
- aranyér;
- szájszárazság.

Általános:

- hidegrázás;
- álmatlanság;
- az infúzióra adott kóros reakció, például fulladás, kipirulás, fejfájás, szorító érzés a mellkasban vagy a torokban;
- felgyorsult szívverés;
- homályos látás;
- fejfájás.

Bőr:

- viszketés;
- száraz bőr;
- bőrkiütések;
- kéz-láb-szindróma (a tenyereken és/vagy a talpakon kialakuló vörösség, duzzanat és/vagy fájdalom);
- sötétebb foltok a bőrön (hiperpigmentáció).

Idegrendszer:

- kolinerger szindrómának nevezett tünetegyüttes: izzadás, fokozott nyálképződés és hasi görcsök;
- idegrendszeri zavarokat okozó toxicitás;
- érintésre jelentkező kellemetlen és rendellenes érzés;
- remegés.

Fertőzések:

- fertőzések, például gombás fertőzések a szájban (orális kandidiázis), a neutrofil sejteknek nevezett fehérvérsejtek alacsony számával kísért láz (lázás neutropénia), a gyógyszer vénába történő beadásához kapcsolódó fertőzések;
- az egész szervezetre kiterjedő gyulladás, ami egy életveszélyes szövődmény (széptikus sokk);
- tüdőgyulladás (pneumonia);
- húgyúti fertőzés.

Érrendszer:

- alacsony vérnyomás;
- tromboembóliás események, vagyis vérrög kialakulása egy érben (véna vagy artéria), vagy a tüdőartériának vagy a tüdőartéria egyik oldalágának az elzáródása (tüdőembólia), vagy vérrög okozta elzáródás más helyen a véráramban (embólia).

Tüdők és légutak:

- a beszédhang megváltozása, rekedt vagy kifejezetten suttogó hang;
- légszomj;
- az orr és a torok gyulladása;
- csuklás;
- orrvérzés.

Vesék:

- hirtelen kialakuló veseproblémák, amelyek a vesefunkció hirtelen romlásához vagy elvesztéséhez vezethetnek.

Izmok:

- izomgyengeség, izomfájdalom, rendellenes izom-összehúzódások.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek változásai:

- minden vérsejt típus számának csökkenése (pancitopenia);
- a vörösvértestek túlzott mértékű lebomlása (hemolitikus anémia);
- a monociták (a fehérvérsejtek egyik altípusa) számának, vérszintjének emelkedése;
- a troponin I (a szív károsodását jelző fehérje) vérszintjének emelkedése;
- a fehérjék összmenyiségének, a vér fehérjeszintjének csökkenése vese- vagy májműködési vagy felszívódási zavarral összefüggésben;
- a kreatinin clearance csökkenése, ami arra utal, hogy veséi nem működnek megfelelően;
- a fehérje emelkedett szintje a vizeletben;
- a vér elektrolitszintjeinek rendellenességei;
- alacsony klórszint a vérben;
- emelkedett húgysavszint a vérben, ami az ízületek fájdalmas gyulladását okozza (köszvény);
- emelkedett vércukorszint (hiperglikémia);
- vashiány a vérben.

Gyomor és bélrendszer:

- nyelősőgyulladás;
- a végbél (a vastagbél utolsó szakasza) nyálkahártyájának gyulladása;
- a bélrendszer gyomorból kivezető szakaszának elzáródása (duodenális obstrukció);
- rendellenes izom-összehúzódások a nyelősőben (a szájüreget a gyomorral összekötő cső);
- a belekben található izmok mozgásának megszűnése (paralitikus ileusz);
- a székelés kontrollálásának hiánya (anális inkontinencia), végbélrepedés, székelési nehézség (fájdalom, erőlködés vagy akadályozott székelés);
- vér áthaladása a végbélnyíláson keresztül (haematochezia);
- végbélvérzés;
- fájdalmas fekély a szájban (aftás fekély), rendellenes és kellemetlen érzés a szájban, zsibbadáshoz, bizsergéshez, tűszúráshoz hasonló érzés, a száj sarkainak (vagy a szájnyálkahártyának) a gyulladása, a szájban található szövet pusztulása vagy eróziója (szájfekély);
- nyelvrendellenességek;
- fogszuvasodás, ínyrendellenesség, ínybetegség, a fogak fokozott érzékenysége, az íny súlyos gyulladása;
- gyomorproblémák, a gyomor nyálkahártyájának gyulladása (gasztritisz);
- bőfűgés (erukció);
- divertikulitisz (egy bélbetegség).

Általános:

- allergiás reakció a hatóanyagra vagy valamelyik segédanyagra;
- szemirritáció, csökkent látásélesség, kötőhártya-gyulladás, vörösség és kellemetlen érzés a szemben;
- forgó jellegű szédülés (vertigo);
- általános rossz közérzet;
- az általános fizikai állapot romlása;
- egy testrész vörössége, fájdalma és duzzanata (gyulladás);
- egy vagy több szerv elégtelensége egyidőben;
- rendellenes hőérzet, 35 °C alatti testhőmérséklet (hipothermia);
- az ajkak és az arc duzzanata;
- influenza-szerű tünetek, mint a láz, torokfájás, orrfolyás, köhögés és hidegrázás;
- alultápláltság;
- folyadékgyülem a daganat körül;
- túlzott verejtékezés;
- hidegérzet a végtagokban.

Bőr:

- csalánkiütés (duzzadt, vörös kiütések);
- körömröndellenességeket okozó toxicitás, a körömlemezek színének megváltozása;
- bőrsérülés, a bőr kivörösödése (eritéma), száraz, érzékeny bőr;
- gennyel telt, hólyagszerű kiütések (pusztulás kiütések);
- hólyagos bőrgyulladás (bullózus dermatitisz);

- a bőr hámlásával járó bőrgyulladás;
- apró vérfoltok a bőr alatt (petechia), a bőr alatt látható kis vörös erek (telangiectasia);
- gyulladásos betegség, ami vörös, hámló foltokat okoz a bőrön (pikkelysömör);
- a szeméremtest és a hüvely szárazsága.

Idegrendszer:

- görcsrohamok;
- vérzés az agyban (cerebrális vérzés), az agyba történő véráramlás hirtelen megszűnése az agy valamely részének vérellátásában keletkező akadály miatt (isémiás sztrók), az agyi vérellátás átmeneti megszűnése (tranzienis isémiás attack);
- a szaglás elvesztése (anozmia), a nyelv ízérzékelésének elvesztése (ageúzia);
- bizonytalanság vagy szédülés érzése (egyensúlyzavarok);
- túlzott álmoság;
- csökkent érzékenység az érintésre, fájdalomra és hőmérsékletre;
- a kognitív funkciók és készségek korlátozottsága (értelmi zavar), szokatlan energiahiány és a szellemi frissesség hiánya (letargia);
- csökkent emlékezőképesség;
- átmeneti eszméletvesztés (preszinkópé) és ájulás (szinkópé);
- zavartság érzése;
- neurózis (nagyfokú szorongással járó mentális zavar) és depresszió.

Fertőzések:

- az egész szervezetre kiterjedő gyulladás, amit az epehólyag és az epevezeték fertőzése okoz (epeúti szepszis);
- fertőzés-okozta láz;
- a Clostridium difficile nevű baktérium által okozott fertőzés;
- nyálkahártya-fertőzés (a testüregeket borító nyálkahártyák fertőzése);
- furunkulus (kelés), a szőrtüszők bakteriális fertőzése;
- a hangszalagok fertőzése (laringitisz);
- az orrmelléküregek gyulladása (szinuszitisz);
- fogfertőzés;
- a szájüreg gombás fertőzése;
- vírusfertőzés a szájban (pl. ajakherpesz) vagy a nemi szerveken (herpesz szimplex);
- a szeméremtest és a hüvely gombás fertőzése;
- duzzadt, gennyel telt terület a végbélben (végbéltályog).

Tüdők és légutak:

- a testszövetek oxigénellátásának csökkenése vagy a testszövetek és szervek oxigénellátásának növekedése;
- köhögés;
- az orr gyulladása;
- az egész tüdő vagy egy részének összeesése (atalektázia);
- gyulladás a tüdőben (pneumonitisz).

Fájdalom:

- fájdalom, nem szív eredetű mellkasi fájdalom, fájdalom a hónalj területén, ízületi fájdalom, hátfájdalom, csontfájdalom, végtagfájdalom, több ízület fájdalma és gyulladása (poliartritisz), száj- és torokfájdalom (orofaringeális fájdalom);
- mellkasi fájdalom;
- fájdalom a szájban (orális paraesthesia);
- ínyfájdalom;
- fájdalmas vizelet.

Szív és érrendszer:

- fájdalom a mellkasban, az állkapocsban és a hátban, amelyet fizikai megerőltetés okoz a szív véráramlási problémái miatt (angina pectoris);
- szívroham;
- erős szívverés, ami gyors vagy szabálytalan lehet;
- a szív rendellenes elektromos aktivitása, ami befolyásolja a szívritmust (QT-szakasz megnyúlása az elektrokardiogramon);
- magas vérnyomás;
- vénagyulladás (flebitisz);

- vér felgyülemzése a bőr alatt (hematóma).

Máj

- az epevezeték baktériumok által okozott gyulladása (cholangitis);
- májgyulladás, ami a máj bizonyos anyagok által kiváltott reakciójának következménye;
- csökkent epeáramlás a májból elzáródás miatt (cholestasis);
- a májsejtek pusztulása, a máj gyulladása a transzaminázok (a májból származó vérkémiai anyagok, amelyek jelzik a máj működését) megnövekedett vérszintjével.

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell az ONIVYDE pegyated liposomal infúziót tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

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

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

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

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

Gyártó

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Franciaország

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Norge

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 939 1000

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: + 4 021 528 52 80

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

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

- Az ONIVYDE pegylated liposomal koncentrátum diszperziós infúzióhoz 4,3 mg/ml koncentrációjú, steril, liposzómás diszperzió formájában kerül forgalomba, és beadás előtt fel kell hígítani egy legfeljebb 21-es méretű tüvel. A hígításhoz 5%-os glükózoldatos injekciót vagy 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú injekcióhoz való nátrium-klorid-oldatot kell használni, amivel az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió megfelelő dózisének 500 ml végső térfogatra kell hígítani. A hígított oldatot óvatos fejjel lefelé fordítással kell összekeverni.
- A metastaticus pancreas-adenokarcinóma elsővonalbeli kezelésére először az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót, majd az oxaliplatint, utána a leukovorint és végül az 5-fluorouracilt kell beadni.
- A metastaticus pancreas-adenokarcinóma kezelésére olyan betegeknek, akiknél a gemcitabin alapú terápia után progresszió lépett fel, először az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót kell beadni, utána a leukovorint, majd végül az 5-fluorouracilt.
- Az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót nem szabad bolus injekcióként vagy hígítatlan oldatként beadni.
- Az infúzió előkészítése során aseptikus technikát kell alkalmazni. Az ONIVYDE pegylated liposomal infúzió csak egyszeri alkalmazásra való.
- Mikrobiológiai szempontból a terméket a hígítás után a lehető leghamarabb fel kell használni. A hígított diszperziós infúzió a felhasználás előtt szobahőmérsékleten (15 °C–25 °C) tárolva legfeljebb 6 órán át, illetve hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolva legfeljebb 24 órán át tartható el. Fénytől védeni kell, és nem szabad fagyasztani.
- Ügyelni kell az extravasatio elkerülésére, és ellenőrizni kell, hogy nem alakul-e ki gyulladás az infúzió beadásának helyén. Ha esetleg extravasatio történik, a beadás helyét 9 mg/ml (0,9%)

koncentrációjú injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal és/vagy steril vízzel át kell mosni, és jegelés is javasolt.

Hogyan kell az ONIVYDE pegylated liposomal infúziót kezelni és ártalmatlanítani?

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

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL AZ EGYÉVES FORGALOMBA
HOZATALI VÉDELEMRE VONATKOZÓ KÉRELEMMEL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT
KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **egyéves forgalomba hozatali védelem**

A CHMP áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatokat a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (11) bekezdésében foglaltak figyelembe vételével, és úgy véli, hogy az új terápiás javallat az eddigi terápiákkal összehasonlítva jelentős klinikai előnyt biztosít, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.