

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 10 ml koncentrato flakone yra 43 mg bevandenio irinotekano (pegiliuotos liposominės irinotekano sukrosfato druskos pavidalu).

Viename koncentrato ml yra 4,3 mg bevandenio irinotekano (pegiliuotos liposominės irinotekano sukrosfato druskos pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Viename koncentrato ml yra 0,144 mmol (3,31 mg) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Balta ar šviesiai gelsva nepermatoma izotoninė liposominė dispersija.

Koncentrato pH – 7,2, o osmolališkumas – 295 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių pacientų metastazavusios kasos adenokarcinomos, progresavusios taikant gemcitabinu pagrįstą terapiją, gydymas kartu vartojant 5-fluorouracilą (5-FU) ir leukovoriną (LV).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

ONIVYDE pegylated liposomal (irinotekaną) pacientams turi skirti ir jo vartojimą kontroliuoti tik sveikatos priežiūros specialistai, įgudę gydyti vėžį.

ONIVYDE pegylated liposomal (irinotekanas) neatstoja neliposominio irinotekano formų ir neturi būti vartojamas vietoje jų.

Dozavimas

ONIVYDE pegylated liposomal, leukovorinas ir 5-fluorouracilas turi būti skiriami nuosekliai.

Rekomenduojama dozė ir vartojimo režimas: kas 2 savaites atliekama ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² intraveninė infuzija, trunkanti 90 minučių, po jos atliekama

LV 400 mg/m² intraveninė infuzija, trunkanti 30 minučių, o po jos – 5-FU 2 400 mg/m² intraveninė infuzija, trunkanti 46 valandas. ONIVYDE pegylated liposomal neskiriamas vartoti kaip atskira medžiaga.

Pacientams, kuriems nustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28, rekomenduojama skirti sumažintą pradinę ONIVYDE pegylated liposomal (irinotekano) dozę (50 mg/ m²) (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). ONIVYDE pegylated liposomal dozę galima didinti iki 70 mg/m², jei ji toleruojama per vėlesnius ciklus.

Parengiamasis gydymas

Rekomenduojama pacientams skirti parengiamąjį gydymą vartojant standartines deksametazono (arba lygiaverčio kortikosteroido) dozes kartu su 5-HT₃ antagonistais (ar kitais vėmimą slopinančiais vaistiniais preparatais) bent 30 minučių prieš ONIVYDE pegylated liposomal infuziją.

Dozės keitimas

Bet koks dozės keitimas turi būti atliekamas pagal blogiausią anksčiau nustatytą toksinį poveikį. LV dozės koreguoti nereikia. Esant 1 ir 2 toksinio poveikio laipsniui dozės keisti nerekomenduojama. Pasireiškus 3 ar 4 laipsnio su ONIVYDE pegylated liposomal susijusiam toksiniam poveikiui, dozę rekomenduojama keisti, kaip nurodyta 1 ir 2 lentelėse.

Pacientams, kurių gydymas pradėtas 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal doze ir ji nebuvo padidinta iki daugiau nei 70 mg/m², rekomenduojama pirmą kartą dozę sumažinti iki 543 mg/m², o antrą – iki 35 mg/m². Pacientų, kuriems reikia dar labiau sumažinti dozę, gydymą reikia nutraukti.

Pacientams, kuriems nustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28 ir kuriems nepasireiškia su vaistiniais preparatais susijusio toksinio poveikio per pirmąjį gydymo ciklą (sumažinta dozė – 50 mg/m²), ONIVYDE pegylated liposomal dozę galima padidinti iki visos 70 mg/m² dozės per vėlesnius ciklus, atsižvelgiant į asmeninę paciento tolerancijos lygį.

1 lent. Rekomenduojami ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV dozės pakeitimai pacientams, kuriems pasireiškia 3-4 laipsnio toksinis poveikis ir kuriems nenustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28

<i>Toksinio poveikio laipsnis (vertė) pagal NCI CTCAE v 4.0¹</i>	ONIVYDE pegylated liposomal / 5-FU koregavimas (pacientams, kuriems nenustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28)	
Hematologinis toksiškumas		
<u>Neutropenija</u>	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik absoliučiajam neutrofilų skaičiui esant ≥ 1500 ląst/mm ³	
3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis ($< 1000/\text{mm}^3$) arba neutropeninis karščiavimas	<i>Pasireiškus pirmą kartą</i>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 50 mg/m ² Sumažinti 5-FU dozę 25 % (1800 mg/m ²).
	<i>Pasireiškus antrą kartą</i>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 43 mg/m ² Sumažinti 5-FU dozę dar 25 % (1350 mg/m ²).
	<i>Pasireiškus trečią kartą</i>	Nutraukti gydymą
<u>Trombocitopenija</u> <u>Leukopenija</u>	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik trombocitų skaičiui esant $\geq 100\,000$ trombocitų/mm ³ Dozės keitimas dėl leukopenijos ar trombocitopenijos priklauso nuo NCI CTCAE toksinio poveikio laipsnio ir atliekamas taip pat, kaip pirmiau rekomenduojama neutropenijos atveju.	
Nehematologinis toksiškumas²		
<u>Viduriavimas</u>	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik viduriavimui sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio (tuštinimasis 2–3 kartus per dieną daugiau nei prieš pradedant gydymą).	
2 laipsnis	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik viduriavimui sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio (tuštinimasis 2–3 kartus per dieną daugiau nei prieš pradedant gydymą).	

Toksinio poveikio laipsnis (vertė) pagal NCI CTCAE v 4.0¹	ONIVYDE pegylated liposomal / 5-FU koregavimas (pacientams, kuriems nenustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28)	
3 ar 4 laipsnis	Pasireiškus pirmą kartą	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 50 mg/m ² Sumažinti 5-FU dozę 25 % (1800 mg/m ²)
	Pasireiškus antrą kartą	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 43 mg/m ² Sumažinti 5-FU dozę dar 25 % (1350 mg/m ²)
	Pasireiškus trečią kartą	Nutraukti gydymą
<u>Pykinimas / vėmimas</u>	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik pykinimui / vėmimui sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio lygio.	
3 ar 4 laipsnis (neatsižvelgiant į gydymą vėmimą slopinančiais vaistinėmis preparatais)	Pasireiškus pirmą kartą	Optimizuoti gydymą vėmimą slopinančiais vaistinėmis preparatais Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 50 mg/m ²
	Pasireiškus antrą kartą	Optimizuoti gydymą vėmimą slopinančiais vaistinėmis preparatais Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 43 mg/m ²
	Pasireiškus trečią kartą	Nutraukti gydymą
<u>Toksinis poveikis kepenims, inkstams, kvėpavimo takams ar kitoms sistemoms</u>² 3 ar 4 laipsnis	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik nepageidaujamai reakcijai sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio.	
	Pasireiškus pirmą kartą	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 50 mg/m ² Sumažinti 5-FU dozę 25 % (1800 mg/m ²)
	Pasireiškus antrą kartą	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 43 mg/m ² Sumažinti 5-FU dozę dar 25 % (1350 mg/m ²)
Pasireiškus trečią kartą	Nutraukti gydymą	
Anafilaksinė reakcija	Pasireiškus pirmą kartą	Nutraukti gydymą

¹ NCI CTCAE v 4.0 = Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos kriterijai, 4.0 versija

² Išskyrus asteniją ir anoreksiją. Pasireiškiant astenijai ir 3 laipsnio anoreksijai dozės koreguoti nereikia.

2 lent. Rekomenduojamas ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV dozės keitimas pacientams, kuriems pasireiškia 3-4 laipsnio toksinis poveikis ir kuriems nustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28

<i>Toksinio poveikio laipsnis (vertė) pagal NCI CTCAE v 4.0¹</i>	ONIVYDE pegylated liposomal / 5-FU koregavimas (pacientams, kuriems nustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28 anksčiau nepadidinus dozės³ iki 70 mg/m²)	
Nepageidaujamos reakcijos,² 3 arba 4 laipsnis	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik nepageidaujamoms reakcijoms sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio	
	<i>Pasireiškus pirmą kartą</i>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 43 mg/m ² 5-FU dozę keisti kaip nurodyta 1 lentelėje
	<i>Pasireiškus antrą kartą</i>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 35mg/m ² 5-FU dozę keisti kaip nurodyta 1 lentelėje
	<i>Pasireiškus trečią kartą</i>	Nutraukti gydymą

¹ NCI CTCAE v 4.0 = Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos kriterijai, 4.0 versija

² Išskyrus asteniją ir anoreksiją. Pasireiškiant astenijai ir 3 laipsnio anoreksijai dozės koreguoti nereikia.

³ Tuo atveju, jeigu padidinta dozė iki 70 mg/m² yra toleruojama per vėlesnius ciklus, dozę rekomenduojama dozę keisti, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Specialios populiacijos

Kepenų nepakankamumas

Nebuvo atlikta specialių kepenų nepakankamumo vartojant ONIVYDE pegylated liposomal tyrimų. Reikia vengti vartoti ONIVYDE pegylated liposomal pacientams, kurių bilirubino koncentracija > 2,0 mg/dl arba aspartato aminotransferazės (AST) ir alanino aminotransferazės (ALT) koncentracija > 2,5 karto viršija viršutinę normos ribą (VNR) arba > 5 kartus viršija VNR, jei yra metastazių kepenyse (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų nepakankamumas

Nebuvo atlikta specialių inkstų nepakankamumo vartojant ONIVYDE pegylated liposomal tyrimų. Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, dozės keisti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). ONIVYDE pegylated liposomal nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas < 30 ml/min).

Pagyvenę žmonės

Keturiasdešimt vienas procentas (41 %) pacientų, gydytų ONIVYDE pegylated liposomal per visą klinikinę programą, buvo ≥ 65 metų amžiaus. Dozės keisti nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

ONIVYDE pegylated liposomal saugumas ir veiksmingumas ≤ 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

ONIVYDE pegylated liposomal skirtas leisti į veną. Koncentratą prieš vartojimą būtina praskiesti ir vartoti kaip vieną infuziją į veną, trunkančią 90 minučių. Daugiau informacijos žr. 6.6 skyriuje.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

ONIVYDE pegylated liposomal yra citotoksinis vaistinis preparatas. Ruošiant ar leidžiant ONIVYDE pegylated liposomal rekomenduojama mūvėti pirštines, naudoti apsauginius akinius ir dėvėti apsauginius drabužius. Nėščios darbuotojos neturi ruošti ONIVYDE pegylated liposomal .

4.3 Kontraindikacijos

Anksčiau pasireiškęs sunkus padidėjęs jautrumas irinotekalui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žindančios moterys (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendroji informacija

ONIVYDE pegylated liposomal yra liposominio irinotekano forma, kurios farmakokinetinės savybės skiriasi nuo neliposominio irinotekano. Dozės koncentracija ir stiprumas skiriasi, palyginti su neliposominio irinotekano formomis.

ONIVYDE pegylated liposomal neatstoja neliposominio irinotekano formų ir neturi būti vartojamas vietoje jų.

ONIVYDE pegylated liposomal nauda nedideliam skaičiui pacientų, anksčiau vartojusių neliposominį irinotekaną, neįrodyta.

Kaulų čiulpų slopinimas / neutropenija

Gydant ONIVYDE pegylated liposomal rekomenduojama stebėti bendrą kraujo ląstelių kiekį.

Pacientai turi žinoti apie neutropenijos riziką ir karščiavimo svarbą. Vidutinis laikas, kol bus pasiektas ≥ 3 laipsnio neutropenijos nadyras, yra 23 (intervalas – 8–104) dienos po pirmosios gydymo ONIVYDE pegylated liposomal dozės. Febrilinę neutropeniją (kūno temperatūra > 38 °C ir neutrofilų skaičius $\leq 1\,000$ ląst./mm³) reikia nedelsiant gydyti ligoninėje plataus spektro intraveniniais antibiotikais. Jei pasireiškia neutropeninis karščiavimas arba absoliutusias neutrofilų skaičius sumažėja iki mažiau nei 1500 ląst/mm³, gydymą ONIVYDE pegylated liposomal reikia nutraukti. Pacientams, sergantiems metastazavusia kasos adenokarcinoma ir gydomiems ONIVYDE pegylated liposomal , pastebėtas sepsis su neutropeniniu karščiavimu ir dėl jų pasireiškiantis septinis šokas, kurio pasekmės mirtinos

Pacientams, kuriems yra pasireiškę sunkių hematologinių reiškinių, rekomenduojama sumažinti dozę arba nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių). Pacientai, kuriems pasireiškia sunkus kaulų čiulpų nepakankamumas, neturėtų būti gydomi ONIVYDE pegylated liposomal .

Jei anksčiau taikytas pilvo ertmės gydymas spinduliuote, po gydymo ONIVYDE pegylated liposomal padidėja sunkios neutropenijos ir febrilinės neutropenijos rizika. Pacientams, anksčiau gydytiems taikant pilvo ertmės spinduliuotę, rekomenduojama atidžiai stebėti kraujo ląstelių skaičių ir vartoti mieloidinių ląstelių augimo faktorius. Pacientams, kuriems taikomas gydymas ONIVYDE pegylated liposomal kartu su švitinimu, jo turi būti skiriama atsargiai.

Pacientams, kuriems pasireiškia bilirubino glukuronidacijos nepakankamumas, pvz., sergantieji Gilberto sindromu, gydant ONIVYDE pegylated liposomal gali būti didesnė kaulų čiulpų slopinimo rizika.

Palyginti su baltaodžiais pacientais, azijiečiams po gydymo ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU /LV kyla didesnė sunkios ir febrilinės neutropenijos rizika (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

Imunosupresinis poveikis ir vakcinos

Pacientus, kurių imunitetas susilpnėjo dėl chemoterapinių vaistinių preparatų, įskaitant ONIVYDE pegylated liposomal, vakcinuojant gyvomis ar gyvomis susilpnintomis vakcinomis gali pasireikšti sunkių ar mirtinų infekcijų, todėl reikia vengti vakcinuoti gyvomis vakcinomis. Nukenksmintomis ar inaktyvuotomis vakcinomis galima vakcinuoti, bet reakcija į tokias vakcinas gali būti susilpnėjusi.

Sąveika su stipriais CYP3A4 induktoriais

ONIVYDE pegylated liposomal vartoti negalima kartu su fermento CYP3A4 induktoriais, pvz., prieštraukuliniiais vaistiniais preparatais (fenitoinu, fenobarbitaliu arba karbamazepinu), rifampinu, rifabutinu ir jonažole, nebent nėra gydymo alternatyvų. Tinkama pradinė dozė pacientams, vartojantiems šiuos prieštraukulinius vaistinius preparatus ar kitus stiprius induktorius, nenustatyta. Reikėtų apsvarstyti galimybę pakeisti juos fermentų neindukuojančia terapija bent 2 savaitės prieš pradėdant gydyti ONIVYDE pegylated liposomal (žr. 4.5 skyrių).

Sąveika su stipriais CYP3A4 inhibitoriais arba stipriais UGT1A1 inhibitoriais

ONIVYDE pegylated liposomal negalima vartoti su stipriais fermento CYP3A4 inhibitoriais (pvz., greipfrutų sultimis, klaritromicinu, indinaviru, itrakonazolu, lopinaviru, nefazodonu, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, telapreviru, vorikonazolu). Stiprių CYP3A4 inhibitorių vartojimą reikia nutraukti likus bent 1 savaitei iki gydymo ONIVYDE pegylated liposomal pradžios. ONIVYDE pegylated liposomal negalima vartoti su stipriais UGT1A inhibitoriais (pvz., atazanaviru, gemfibrozilu, indinaviru), nebent nėra gydymo alternatyvų.

Viduriavimas

Viduriavimas gali pasireikšti anksti (pradžią per ≤ 24 val. pradėjus vartoti ONIVYDE pegylated liposomal) arba vėlai (> 24 val.) (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškia ankstyvas viduriavimas, terapiniais ir profilaktikos tikslais gali būti skiriama atropino, jeigu tam nėra kontraindikacijų. Pacientams turi būti nurodyta uždelsto viduriavimo, kuris gali būti sunkus ir retais atvejais pavojingas gyvybei, rizika, nes esant nuolat skystoms ar vandeningoms išmatoms gali prasidėti dehidratacija, sutrikti elektrolitų pusiausvyra, pasireikšti kolitas, virškinimo trakto (VT) išopėjimas, infekcija arba sepsis.

Pasirodžius skystoms išmatoms, pacientas turėtų pradėti gerti daug skysčių su elektrolitais. Pacientai turėtų turėti loperamido (ar jo analogo), kad galėtų pradėti jį vartoti prasidėjus vėlyvam viduriavimui. Loperamidą reikia pradėti vartoti iškart pasirodžius prastai susiformavusioms ar skystoms išmatoms arba iškart, kai pradėdama tuštintis dažniau nei įprastai. Loperamidą reikia vartoti, kol pacientas nebeviduriuos bent 12 valandų.

Jei viduriavimas nepraeina pacientui vartojant loperamidą ilgiau nei 24 val., reikia apsvarstyti pridėti ir geriamųjų antibiotikų (pvz., fluorochinolono 7 dienoms). Loperamido negalima vartoti ilgiau nei 48 val. iš eilės dėl paralyžinio žarnų nepraeinamumo rizikos. Jei viduriavimas nepraeina ilgiau nei 48 val., reikia nutraukti loperamido vartojimą, stebėti ir pakeisti skysčių elektrolitus bei tęsti antibiotikų vartojimą, kol išnyks gretutiniai simptomai.

Gydymą ONIVYDE pegylated liposomal reikia atidėti, kol viduriavimas sumažės iki ≤ 1 laipsnio (tuštšinimasis 2–3 kartus per dieną daugiau nei prieš pradėdant gydymą)-. ONIVYDE pegylated liposomal negalima skirti pacientams, kuriems pasireiškia žarnų nepraeinamumas arba lėtinė uždegiminė žarnyno liga, kol jie nepasveiksta.

Prasidėjus 3 ar 4 laipsnio viduriavimui, vėlesnę ONIVYDE pegylated liposomal dozę reikia sumažinti (žr. 4.2 skyrių).

Cholinerginės reakcijos

Ankstyvas viduriavimas gali pasireikšti kartu su cholinerginio sindromo simptomais, pvz., rinitu, pagausėjusiu seilių išskyrimu, paraudimu, prakaitavimu, bradikardija, mioze ir hiperperistaltika. Pasireiškus cholinerginio sindromo simptomams, reikia skirti atropino.

Reakcijos į infuziją ir susijusios reakcijos

Pacientams, gydomiems ONIVYDE pegylated liposomal , dažniausiai pasireiškusios reakcijos į infuziją buvo išbėrimas, dilgėlinė, patinimas aplink akių obuolius arba niežulys. Nauji reiškiniai (visi 1 arba 2 lygmens) pradėjus gydymą ONIVYDE pegylated liposomal paprastai pasireiškė anksti, tik 2 pacientams iš 10 pasireiškė reiškiniai po penktosios dozės. Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant ūmias reakcijas į infuziją. Pasireiškus sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų ONIVYDE pegylated liposomal vartojimą reikia nutraukti.

Anksčiau atlikta Whipple operacija

Pacientai, kuriems atlikta Whipple operacija, po ONIVYDE pegylated liposomal kartu su 5-FU ir leukovorinu infuzijos kyla didesnė sunkios infekcijos rizika (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia infekcijos požymių.

Kraujagyslių sutrikimai

ONIVYDE pegylated liposomal susijęs su tromboemboliniais reiškiniais tokiais kaip plaučių embolija, venų trombozė ir arterijų tromboembolija. Norint identifikuoti pacientus, kurie šalia pagrindinio naviko turi keletą rizikos veiksnių, reikia surinkti išsamią ligos istoriją. Pacientus reikia informuoti apie tromboembolijos požymius ir simptomus ir patarti kreiptis į savo gydytoją ar slaugytoją iš karto, jeigu pasireiškia tokie požymiai ar simptomai.

Toksinis poveikis plaučiams

Į intersticinę plaučių ligą (IPL) panašūs reiškiniai, kurių pasekmės buvo mirtinos, pasireiškė pacientams, vartojusiems neliposominį irinotekaną. Apie į IPL panašius reiškiniai gydant ONIVYDE pegylated liposomal klinikinių tyrimų metu nebuvo pranešta. Rizikos veiksniai apima esamą plaučių ligą, pneumotoksinių vaistinių preparatų vartojimą, kolonijas stimuliuojančius veiksniai ir anksčiau taikytą švitinimą. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, turintiems rizikos veiksnių, nepasireiškia kvėpavimo simptomų prieš ir per gydymą ONIVYDE pegylated liposomal . Nedidelės dalies pacientų, įtrauktų į klinikinį irinotekano tyrimą, krūtinės rentgenogramoje nustatytas retikulinis ir mazginis raštas. Naujai atsiradusi ar progresuojanti dusulys, kosulys ir karščiavimas turėtų paskatinti nutraukti gydymą ONIVYDE pegylated liposomal , kol bus atliekami diagnostiniai tyrimai. Pacientų, kuriems patvirtinta IPL diagnozė, gydymas ONIVYDE pegylated liposomal turi būti nutrauktas.

Kepenų nepakankamumas

Pacientams, kuriems pasireiškė hiperbilirubinemija, nustatyta didesnė bendra SN-38 koncentracija (žr. 5.2 skyrių), todėl jiems kyla didesnė neutropenijos rizika. Pacientams, kurių bendra bilirubino koncentracija yra 1,0–2,0 mg/dl, turėtų būti reguliariai atliekamas bendras kraujo tyrimas. Atsargiai skirti pacientams, kuriems nustatytas kepenų nepakankamumas (kai bilirubino kiekis > 2 kartus viršija viršutinę normos ribą [VNR]; transaminazės kiekis > 5 kartus viršija VNR). ONIVYDE pegylated liposomal reikia skirti atsargiai kartu su kitais hepatotoksinais vaistiniais preparatais, ypač pacientams, kuriems jau pasireiškė kepenų nepakankamumas.

Inkstų nepakankamumas

ONIVYDE pegylated liposomal vartojimas pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų nepakankamumas, neištirtas (žr. 5.2 skyrių).

Per mažo svorio pacientai (kūno masės indeksas < 18,5 kg/m²)

Atliekant klinikinį tyrimą, kurio metu tirtas ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV derinys, 5 iš 8 per mažo svorio pacientų pasireiškė 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, dažniausiai kaulų čiulplų slopinimas, o 7 iš 8 pacientų reikėjo keisti dozę, pavyzdžiui ją atidėti, sumažinti arba nutraukti

skyrimą. ONIVYDE pegylated liposomal būtina atsargiai skirti pacientams, kurių kūno masės indeksas $< 18,5 \text{ kg/m}^2$.

Pagalbinės medžiagos

Viename ONIVYDE pegylated liposomal ml yra 0,144 mmol (3,31 mg) natrio. Į tai turi atsižvelgti pacientai, kurie turi kontroliuoti natrio kiekį maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Informacija apie vaistinių preparatų sąveiką su ONIVYDE pegylated liposomal nurodyta iš publikuotos mokslinės literatūros apie neliposominių irinotekaną.

Sąveika, turinti įtakos ONIVYDE pegylated liposomal vartojimui

Stiprūs CYP3A4 induktoriai

Pacientams, kartu vartojantiems neliposominių irinotekaną ir fermentą CYP3A4 indukuojantį prieštraukulinį fenitoiną, fenobarbitalį arba karbamazepiną, gerokai sumažėjo irinotekano (AUC sumažėjo 12 % kartu vartojant jonažolę, 57–79 % – fenitoiną, fenobarbitalį arba karbamazepiną) ir SN-38 (AUC sumažėjo 42 % vartojant jonažolę, 36–92 % – fenitoiną, fenobarbitalį arba karbamazepiną) ekspozicija. Todėl ONIVYDE pegylated liposomal vartojant kartu su CYP3A4 induktoriais gali sumažėti sisteminė ONIVYDE pegylated liposomal ekspozicija.

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai ir UGT1A1 inhibitoriai

Pacientams, gydomiems neliposominiu irinotekanu kartu su ketokonazolu, CYP3A4 ir UGT1A1 inhibitoriumi, SN-38 ekspozicija padidėjo 109 %. Todėl ONIVYDE pegylated liposomal vartojant kartu su kitais fermento CYP3A4 inhibitoriais (pvz., greipfrutų sultimis, klaritromicinu, indinaviru, itrakonazolu, lopinaviru, nefazodonu, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, telapreviru, vorikonazolu) gali padidėti ONIVYDE pegylated liposomal sisteminė ekspozicija. Remiantis neliposominio irinotekano ir ketokonazolo sąveika, ONIVYDE pegylated liposomal vartojant kartu su kitais fermento UGT1A1 inhibitoriais (pvz., atazanaviru, gemfibrozilu, indinaviru) taip pat gali padidėti ONIVYDE pegylated liposomal sisteminė ekspozicija.

Remiantis populiacijos farmakokinetine analize, vartojant ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV, ONIVYDE pegylated liposomal farmakokinetinės savybės nesikeičia.

ONIVYDE pegylated liposomal (irinotekano) sąveika su kitais vaistiniais preparatais nežinoma.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija vyrams ir moterims

Vaisingo amžiaus moterys, gydymosi ONIVYDE pegylated liposomal ir bent 1 mėnesį po nutraukimo, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos būdą. Vyrai, gydymiesi ONIVYDE pegylated liposomal ir bent 4 mėnesius po nutraukimo, turi naudoti prezervatyvus.

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie ONIVYDE pegylated liposomal vartojimą nėštumo metu nėra. ONIVYDE pegylated liposomal gali būti žalingas vaisiui, jei vartojamas nėščiosios, nes nustatyta, kad pagrindinė irinotekano sudėtinė dalis turi embriotoksinį ir teratogeninį poveikį gyvūnams (žr. 5.3 skyrių). Todėl, remiantis irinotekano tyrimų su gyvūnais rezultatais, ONIVYDE pegylated liposomal negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jei ONIVYDE pegylated liposomal vartojamas nėštumo metu arba jei pacientė gydymo metu pastoja, ją reikia informuoti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar ONIVYDE pegylated liposomal arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimo ONIVYDE pegylated liposomal sukiamų sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojaus žindomiems kūdikiams ONIVYDE pegylated liposomal negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių). Pacientės neturėtų žindyti kūdikio vieną mėnesį po paskutinės dozės pavartojimo.

Vaisingumas

Nėra jokių duomenų apie ONIVYDE pegylated liposomal poveikį žmonių vaisingumui. Nustatyta, kad neliposominis irinotekanas po kelių kasdienių dozių sukelia gyvūnų vyriškų ir moteriškų lytinių organų atrofiją (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

ONIVYDE pegylated liposomal gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Gydomi pacientai turėtų atsargiai vairuoti arba valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Apie toliau nurodytas nepageidaujamas reakcijas, laikomas galimai arba tikriausiai susijusiomis su ONIVYDE pegylated liposomal vartojimu, pranešė 264 metastazavusia kasos adenokarcinoma sergančių pacientų, iš kurių 147 gydyti tik ONIVYDE pegylated liposomal (100 mg/m²), o 117 – ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m²) kartu su 5-FU / LV.

Dažniausiai pasireiškiančios ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV sukiamos nepageidaujamos reakcijos (dažnis $\geq 20\%$) buvo: viduriavimas, pykinimas, vėmimas, sumažėjęs apetitas, neutropenija, nuovargis, astenija, anemija, stomatitas ir karščiavimas. Dažniausiai pasireiškusios sunkios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 2\%$) gydant ONIVYDE pegylated liposomal buvo viduriavimas, vėmimas, febrilinė neutropenija, pykinimas, karščiavimas, sepsis, dehidratacija, septinis šokas, plaučių uždegimas, ūmus inkstų nepakankamumas ir trombocitopenija.

Nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas, dažnis ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV grupėje buvo 11 %, o monoterapijos grupėje – 12 %.

Dažniausiai nurodytos nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas, ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV grupėje buvo infekcija ir viduriavimas, o monoterapijos grupėje – vėmimas ir viduriavimas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos, kurios gali pasireikšti gydant ONIVYDE pegylated liposomal, išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį, suskirstytą į kategorijas (3 lent.). Kiekvienoje organų sistemų klasėje ir dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamų reakcijų dažnio kategorijos: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) ir reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$)**.

3 lent. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta skiriant gydymą ONIVYDE pegylated liposomal, NAPOLI-1 klinikinio tyrimo metu

MedDRA* organų sistemos klasė	Nepageidaujamų reakcijų dažnis**
Infekcijos ir infestacijos	<i>Dažni:</i> septinis šokas, sepsis, plaučių uždegimas, febrilinė neutropenija, gastroenteritas, burnos kandidozė <i>Nedažni:</i> tulžies pūslės sepsis

MedDRA* organų sistemos klasė	Nepageidaujamų reakcijų dažnis**
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<u>Labai dažni:</u> neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija <u>Dažni:</u> limfopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	<u>Nedažni:</u> <u>padidėjęs jautrumas</u>
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<u>Labai dažni:</u> hipokalemija, hipomagnezemia, dehidratacija, sumažėjęs apetitas <u>Dažni:</u> hipoglikemija, hiponatremija, hipofosfatemija
Psichikos sutrikimai	<u>Dažni:</u> nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	<u>Labai dažni:</u> svaigulys <u>Dažni:</u> cholinerginis sindromas, disgezija
Širdies sutrikimai	<u>Dažni:</u> hipotenzija
Kraujagyslių sutrikimai	<u>Dažni:</u> plaučių embolija, embolija, giliųjų venų trombozė <u>Nedažni:</u> trombozė
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<u>Dažni:</u> dusulys, disfonija <u>Nedažni:</u> hipoksija
Virškinimo trakto sutrikimai	<u>Labai dažni:</u> viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, stomatitas <u>Dažni:</u> kolitas, hemorojiniai mazgai <u>Nedažni:</u> ezofagitas, proktitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	<u>Dažni:</u> hipoalbuminemia
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<u>Labai dažni:</u> alopecija <u>Nedažni:</u> makulopapulinis bėrimas, nagų spalvos pakitimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	<u>Dažni:</u> ūmus inkstų nepakankamumas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<u>Labai dažni:</u> karščiavimas, periferinė edema, gleivinės uždegimas, nuovargis, astenija <u>Dažni:</u> su infuzija susijusi reakcija, edema
Tyrimai	<u>Labai dažni:</u> sumažėjęs svoris <u>Dažni:</u> padidėjusi bilirubino koncentracija, padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis

* MedDRA, 14.1 versija

** Retai pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis per tyrimą NAPOLI-1 negalėjo būti įvertintas dėl mažos imties

Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė atliekant klinikinį tyrimą NAPOLI-1.

Kaulų čiulpų slopinimas

Kaulų čiulpų slopinimas (neutropenija / leukopenija, trombocitopenija ir anemija) dažniau pasireiškė ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV grupėje, palyginti su 5-FU / LV kontroline grupe.

Neutropenija, leukopenija

Neutropenija / leukopenija buvo labiausiai pastebimas svarbus hematologinis toksinis poveikis. 3 ar aukštesnio laipsnio neutropenija dažniau pasireiškė ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV gydytiems pacientams (27,4 %), palyginti su 5-FU / LV gydytais pacientais (1,5 %). Neutropeninis karščiavimas / sepsis dažniau pasireiškė ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV grupėje (4 pacientams (3,4 %), palyginti su 5-FU / LV kontroline grupe (1 pacientui (0,7 %)).

Trombocitopenija

3 ar aukštesnio laipsnio trombocitopenija pasireiškė 2,6 % pacientų, gydytų ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV, ir 0 % pacientų, gydytų 5-FU / LV.

Anemija

3 ar aukštesnio laipsnio anemija pasireiškė 10,3 % ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV gydytų pacientų, ir 6,7 % 5-FU / LV gydytų pacientų.

Ūmus inkstų nepakankamumas

Pasitaikė inkstų funkcijos sutrikimo ir ūmaus inkstų nepakankamumo atvejų, paprastai pacientams, kurių kraujo tūris sumažėjo nuo pykinimo / vėmimo ir (arba) viduriavimo. Ūmus inkstų nepakankamumas nustatytas 6 pacientams iš 117 (5,1 %) ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV grupėje, 10 pacientų iš 147 (6,8 %) ONIVYDE pegylated liposomal monoterapijos grupėje ir 6 pacientams iš 134 (4,5 %) 5-FU / LV grupėje.

Viduriavimas ir susijusios nepageidaujamos reakcijos

Viduriavimas yra labai dažna nepageidaujama reakcija, sukianti kolitą, žarnų nepraeinamumą, gastroenteritą, nuovargį, dehidrataciją, svorio kritimą, toksinį poveikį inkstams, hiponatremiją ir hipokalemiją. Pasitaikė inkstų funkcijos sutrikimo ir ūmaus inkstų nepakankamumo atvejų, paprastai pacientams, kurių kraujo tūris sumažėjo nuo stipraus vėmimo ir (arba) viduriavimo. Atliekant klinikinį tyrimą 3 arba 4 laipsnio viduriavimas pasireiškė 15 pacientų iš 117 (12,8 %), vartojančių ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV. Pacientams, kuriems pasireiškia uždelstas viduriavimas, vidutinis laikas iki uždelsto viduriavimo pradžios buvo 8 dienos nuo ankstesnės ONIVYDE pegylated liposomal dozės. Gali pasireikšti ankstyvas viduriavimas, paprastai prasidedantis per ≤ 24 valandas po dozės suleidimo, jis paprastai būna laikinas. Ankstyvas viduriavimas taip pat gali pasireikšti kartu su cholinerginio sindromo simptomais, pvz., rinitu, pagausėjusiu seilių išskyrimu, paraudimu, prakaitavimu, bradikardija, mioze ir hiperperistaltika, įskaitant pilvo spazmus. Atliekant klinikinį tyrimą ankstyvas viduriavimas pasireiškė 35 pacientams (29,9 %), o cholinerginio sindromo reiškiniai – 4 pacientams (3,4 %), vartojusiems ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV. Pasireiškus 2-4 laipsnio viduriavimui gydymą ONIVYDE pegylated liposomal reikia nutraukti ir pradėti viduriavimo gydymą. Viduriavimui sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio, gydymą ONIVYDE pegylated liposomal reikia atnaujinti, skiriant mažesnę dozę (žr. 4.2 skyrių).

Reakcijos į infuziją

Ūmios reakcijos į infuziją pasireiškė 8 pacientams iš 117 (6,8 %) ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV grupėje, 3 pacientams iš 147 (2,0 %) ONIVYDE pegylated liposomal monoterapijos grupėje ir 8 pacientams iš 134 (6,0 %) 5-FU / LV grupėje.

Kitos specialios populiacijos

Pagyvenę žmonės

Apskritai, didelių saugumo ir veiksmingumo skirtumų ≥ 65 metų ir < 65 metų pacientų grupėse nenustatyta, tačiau atliekant NAPOLI-1 tyrimą, pastarojoje grupėje, vartojusioje ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV derinį, pastebėtas didesnis nutraukimų dažnis (14,8 % palyginti su 7,9 %), o kai kurias atvejais nepageidaujamos reakcijos buvo negrįžtamos. 3 laipsnio ar sunkesnės gydymo sukeltos nepageidaujamos reakcijos buvo dažnesnės < 65 metų pacientų grupėje (84,1 % ir 50,8 %), palyginti su ≥ 65 metų pacientais (68,5 % ir 44,4 %). Tačiau > 75 metų pacientams (n=12) dažniau pasireiškė sunkios nepageidaujamos reakcijos, reikėjo atidėti ar nutraukti dozės skyrimą, palyginti su ≤ 75 metų

pacientais (n=105), kasos adenokarcinomos tyrimo metu gydytais ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV deriniu.

Azijiečių populiacija

Palyginti su baltaodžiais, azijiečiams pacientams rečiau pasireiškė viduriavimas [≥ 3 laipsnio viduriavimas pasireiškė 14 iš 73 (19,2 %) baltaodžių ir 1 iš 33 (3,3 %) azijiečių], tačiau jiems dažniau pasireiškė neutropenija ir ji buvo sunkesnė. Iš pacientų, vartojusių ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV, ≥ 3 laipsnio neutropenija dažniau pasireiškė azijiečiams (18 iš 33 (55 %)), palyginti su baltaodžiais (13 iš 73 (18 %)). Neutropeninis karščiavimas / neutropeninis sepsis nustatytas 6 % azijiečių pacientų, palyginti su 1 % baltaodžių pacientų. Šie duomenys sutampa su populiacijos farmakokinetinės analizės duomenimis, pagal kuriuos azijiečiams, palyginti su baltaodžiais, teko mažesnė irinotekano ekspozicija ir didesnė jo aktyviojo metabolito SN-38 ekspozicija.

Pacientai, sergantys kepenų nepakankamumu

Klinikinių tyrimų metu neliposominės irinotekano formas skiriant kas savaitę, pacientams, kurių pradinė bendra bilirubino koncentracija serume buvo nedaug padidėjusi (1,0–2,0 mg/dl), po pirmo ciklo 3 arba 4 laipsnio neutropenijos tikimybė buvo žymiai didesnė nei tiems, kurių bilirubino koncentracija buvo mažesnė nei 1,0 mg/dl.

Pacientai, kuriems anksčiau atlikta Whipple operacija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriuo vertintas derinys ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV, pacientams, kuriems anksčiau atlikta Whipple operacija, kilo didesnė sunkios infekcijos po gydymo ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV rizika (9 pacientai iš 29 (30 %)), palyginti su 11 iš 88 (12,5%) pacientų, kuriems neatlikta Whipple operacija..

UGT1A1 alelinį geną turintys pacientai

Asmenims, kuriems nustatytas 7/7 homozigotinis UGT1A1*28 alelinis genas, kyla didesnė neutropenijos rizika vartojant neliposominį irinotekaną. Atliekant klinikinį tyrimą, per kurį vertintas ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV, ≥ 3 laipsnio neutropenijos pasireiškimo dažnis šiems pacientams (2 iš 7 (28,6 %)) buvo panašus į pacientams, kuriems nenustatytas homozigotinis UGT1A1*28 alelinis genas ir kuriems pradinė leista ONIVYDE pegylated liposomal dozė buvo 70 mg/m² (30 iš 110 (27,3 %)) (žr. 5.1 skyrių).

Per mažo svorio pacientai (kūno masės indeksas < 18,5 kg/m²)

Atliekant ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV derinio klinikinį tyrimą, 5 iš 8 per mažo svorio pacientų pasireiškė 3 arba 4 laipsnio nepageidaujama reakcija, dažniausiai kaulų čiulpų slopinimas, o 7 iš 8 pacientų buvo reikalingas dozės keitimas, pavyzdžiui, atidėjimas, sumažinimas arba nutraukimas (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Atliekant klinikinius tyrimus, ONIVYDE pegylated liposomal buvo skiriamas 210 mg/m² dydžio dozėmis įvairiomis vėžio formomis sergantiems pacientams. Šiems pacientams pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų buvo panašios į pasireiškusias vartojant rekomenduojamą dozę rekomenduojamu režimu.

Gauta pranešimų apie neliposominio irinotekano perdozavimą esant maždaug dvigubai didesnei dozei nei rekomenduojama terapinė irinotekano dozė, o tai gali būti mirtina. Svarbiausia nepageidaujama reakcija, apie kurią pranešta, buvo sunki neutropenija ir sunkus viduriavimas.

ONIVYDE pegylated liposomal perdozavimą gydantys vaistai nežinomi. Reikia pradėti maksimalų palaikomąjį gydymą siekiant išvengti dehidratacijos dėl viduriavimo ir gydyti infekcinių ligų komplikacijas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antinavikiniai vaistiniai preparatai, kiti antinavikiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas: L01XX19

Veikimo mechanizmas

ONIVYDE pegylated liposomal veikioji medžiaga yra irinotekanas (topoizomerazės I inhibitorius) inkapsuluotas dvisluoksnyje lipidų pūslelėje arba liposomoje.

Irinotekanas yra kamptotecino derivatas. Kamptotecinai veikia kaip specifiniai fermento DNR topoizomerazės I inhibitoriai. Irinotekanas ir jo veiklusis metabolitas SN-38 laikinai jungiasi su topoizomerazės I DNR kompleksu ir sukelia vienos grandinės DNR pažeidimų, kurie blokuoja DNR replikacijos atšaką ir sukelia citotoksinį poveikį. Karboksilesterazė irinotekaną metabolizuoja į SN-38. SN-38 yra maždaug 1000 kartų stipresnis už irinotekaną kaip topoizomerazės I, išgrynintos ir žmogaus ir graužikų navikų ląstelių linijų, inhibitorius.

Farmakodinaminis poveikis

Modeliuose su gyvūnais nustatyta, kad ONIVYDE pegylated liposomal padidina irinotekano lygį plazmoje ir pailgina veikliojo metabolito SN-38 ekspoziciją auglio vietoje.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

ONIVYDE pegylated liposomal saugumas ir veiksmingumas tirti atliekant tarptautinį, atsitiktinių imčių, atvirąjį, kontroliuojamą klinikinį tyrimą (NAPOLI-1), per kurį tirti du pacientų, sergančių metastazavusia kasos adenokarcinoma, kuriems nustatytas ligos progresavimas po gydymo gemcitabinu, gydymo režimai. Klinikinio tyrimo metu buvo siekiama įvertinti atskirai vartojamo ONIVYDE pegylated liposomal arba ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV derinio veiksmingumą ir saugumą palyginti su aktyvia kontroline grupe, vartojusia 5-FU/LV.

Pacientams, atsitiktinai atrinktiems vartoti ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV, kas 2 savaites buvo atliekama ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² infuzija į veną, trunkanti 90 minučių, tada į veną 30 minučių infuzuota LV 400 mg/m², o tada į veną 46 valandas infuzuota 5-FU 2 400 mg/m². Pacientams, kuriems nustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28, skirta mažesnė pradinė ONIVYDE pegylated liposomal dozė (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, atsitiktinai atrinktiems vartoti 5-FU / LV, 6 savaitių ciklo 1, 8, 15 ir 22 dienomis buvo atliekama 200 mg/m² leukovorino infuzija į veną, trunkanti 30 minučių, tada 2 000 mg/m² 5-FU infuzija į veną, trunkanti 24 valandas. Pacientams, atsitiktinai atrinktiems vartoti tik ONIVYDE pegylated liposomal, kas 3 savaites buvo atliekama 100 mg/m² dozės infuzija į veną, trunkanti 90 minučių.

Pagrindiniai klinikinio tyrimo NAPOLI-1 pacientų, sergančių metastazavusia kasos adenokarcinoma, atrankos kriterijai buvo auglio stadija pagal Karnofskio skalę (KPS) ≥ 70, normali bilirubino koncentracija, transaminazės aktyvumas ≤ 2,5 karto didesnis už VNR arba ≤ 5 kartus didesnis už VNR pacientams, turintiems metastazių kepenyse, ir albumino koncentracija ≥ 3,0 g/dl.

Iš viso 417 pacientų buvo atsitiktinai suskirstyti į ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV grupę (N = 117), ONIVYDE pegylated liposomal monoterapijos grupę (N = 151) ir 5-FU / LV grupę

(N = 149). Pacientų demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos pradedant gydymą skirtingose tyrimo grupėse buvo labai panašios.

Ketinimo gydyti (visos atsitiktinai atrinktos) populiacijos vidutinis amžius buvo 63 metai (intervalas 31–87 metai), 57 % buvo vyrai, 61 % buvo baltaodžiai ir 33 % buvo azijiečiai. Vidutinė 55 % pacientų pradinė albumino koncentracija buvo 3,6 g/dl, o pradinė KPS vertė buvo 90–100. Ligos charakteristikos: 68 % pacientai turėjo metastazių kepenyse, 31 % – plaučiuose; 12 % pacientų metastazės negydytos, 56 % pacientų metastazės gydytos 1 kartą, 32 % pacientų metastazės gydytos 2 ar daugiau kartų.

Pacientai buvo gydomi, kol liga pradėjo progresuoti arba toksinis poveikis tapo nepriimtinas. Pagrindinis poveikio vertinimo kriterijus buvo bendro išgyvenamumo (BI) dažnis. Papildomi poveikio vertinimo kriterijai buvo išgyvenamumas neprogresuojant ligai (angl. Progression Free Survival, PFS) ir objektyvaus atsako dažnis (angl. Objective Response Rate, ORR). Rezultatai pateikiami 4 lentelėje. Bendras išgyvenamumas pavaizduotas 1 pav.

4 lentelė. Veiksmingumo duomenys, gauti NAPOLI-1 klinikinio tyrimo metu

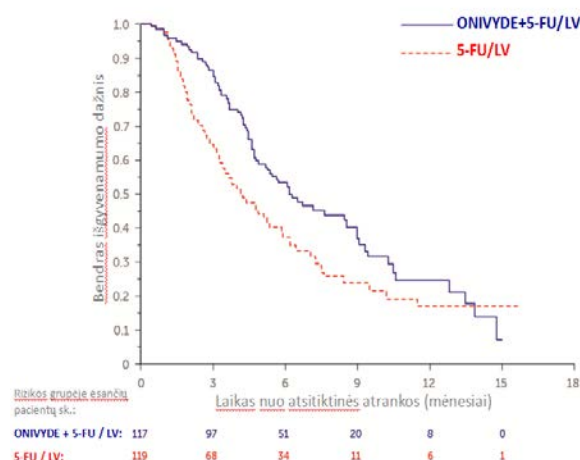
	ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV (N = 117)	5-FU / LV (N = 119)
Bendras išgyvenamumas¹		
Mirčių skaičius, n (%)	75 (64)	80 (67)
Vidutinis BI (mėnesiai)	6,1	4,2
(95 % PI)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Rizikos santykis (95 % PI) ³	0,67 (0,49–0,92)	
„p“ vertė ⁴	0,0122	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo^{1,2}		
Mirtis arba ligos progresavimas, n (%)	83 (71)	92 (77)
Vidutinis IBLP (mėnesiai)	3,1	1,5
(95 % PI)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Rizikos santykis (95 % PI) ³	0,56 (0,41–0,75)	
„p“ vertė ⁴	0,0001	
Objektyvus atsako dažnis²		
N	19	1
OAD (%)	16,2	0,8
Dažnio 95 % PI ⁵	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Dažnio skirtumas (95 % PI) ⁵	15,4 (8,5, 22,3)	

	ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV (N = 117)	5-FU / LV (N = 119)
„p“ vertė ⁶	< 0,0001	

- 1 Mediana yra Kaplan-Meier vidutinės išgyvenamumo trukmės rodiklis
- 2 Pagal RECIST gaires, 1.1 vers.
- 3 Cox modelio analizė
- 4 Nestratifikuotas logaritminio rango testas
- 5 Pagal normalųjį aproksimavimą
- 6 Fišerio tikslusis testas

Sutrumpinimai: 5-FU / LV = 5-fluorouracilas / leukovorinas; PI = pasikliautinumo intervalas

1 paveikslas. Bendras išgyvenamumas



ONIVYDE pegylated liposomal nauda nedideliame skaičiui pacientų, anksčiau vartojusių neliposominį irinotekaną, neįrodyta.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti ONIVYDE pegylated liposomal tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, susijusius su kasos adenokarcinomos gydymu (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Irinotekano įvilkinimas į liposomas pailgina cirkuliacijos trukmę ir apriboja paskirstymą, palyginti su neliposominiu irinotekanu.

Bendro irinotekano ir bendro SN-38 plazmos farmakokinetinės savybės vertintos vėžiu sergantiems pacientams, gydytiems ONIVYDE pegylated liposomal kaip viena medžiaga arba chemoterapijos derinio dalimi dozėmis esant 50–1550 mg/m² dydžio. Viso irinotekano ir SN-38 analizių farmakokinetiniai parametrai suleidus ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² dozę nurodyti 5 lentelėje.

5 lent. Viso irinotekano ir viso SN-38 vidurkių (\pm standartinis nuokrypis) santrauka

Analitė	PK parametrai	Vienetas	ONIVYDE pegylated liposomal geometrinis vidurkis (95 % PI) ^a 70 mg/m ² (n=353) ^b	Ne-liposominis irinotekanas vidurkis (SN) 125 mg/m ² (n=99) ^c
Visas irinotekanas	AUC	h×ng/ml	919228 (845653–999204)	10529 (3786)
	C _{maks.}	ng/ml	28353 (27761–28958)	1492 (452)
	Klirensas (KL)	l/h/m ²	0,087 (0,080–0,094)	13,0 (5,6)
	Tūris (V)	l/m ²	2,6 (2,6–2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} efekt.	h	20,8 (19,4–22,3)	6,07 (1,19)
Visas SN-38	AUC	h×ng/ml	341 (326–358)	267 (115)
	C _{maks.}	ng/ml	3,0 (2,9–3,1)	27,8 (11,6)
	t _{1/2} efekt.	h	40,9 (39,8–42,0)	11,7 (4,29)

SN = standartinis nuokrypis

AUC = plotas po koncentracijos plazmoje kreive (ekstrapoliuotas iki begalybės vartojant ONIVYDE pegylated liposomal ir AUC₂₄ val. vartojant neliposominį irinotekaną)

C_{maks.} = maksimali koncentracija plazmoje

t_{1/2} efekt. = efektyvusis pusinės eliminacijos laikas

^aVertės nustatytos pagal populiacijos PK analizę

^bN=353 reiškia visus tiriamuosius, įtrauktus į populiacijos PK analizę

^cVertės nustatytos remiantis publikuotais duomenimis [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91]

Pasiskirstymas

Liposominio irinotekano tiesioginiais tyrimais nustatyta, kad kraujotakoje 95 % irinotekano lieka į liposomas įvilktas irinotekanas. Nustatyta, kad neliposominio irinotekano pasiskirstymo tūris yra didelis (138 l/m²). ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² tūrio pasiskirstymas buvo 2,6 l/m², tai reiškia, kad ONIVYDE pegylated liposomal iš esmės apsiriboja kraujagyslių skysčiais.

ONIVYDE pegylated liposomal su plazmos baltymais beveik nesijungia (< 0,44 % viso ONIVYDE pegylated liposomal esančio irinotekano). Neliposominis irinotekanas su plazmos baltymais jungiasi vidutiniškai (30–68 %), o SN-38 su žmogaus plazmos baltymais jungiasi stipriai (apie 95 %).

Biotransformacija

Iš liposomų išlaisvinto irinotekano metabolizmo mechanizmas panašus į neliposominio irinotekano. Irinotekano metabolinę konversiją į aktyvųjį metabolitą SN-38 veikia karboksilesterazės fermentai. *In vitro* tyrimais nustatyta, kad irinotekanas, SN-38 ir kitas metabolitas aminopentano karboksirūgštis (APC) neslopina citochromo P-450 izofermentų. SN-38 vėliau daugiausia konjuguojamas fermento UDP-gliukuronoziltransferazės 1A1 (UGT1A1) ir taip suformuoja gliukuronido metabolitą. Asmenų, kuriems būdingas genetinis polimorfizmas, organizme UGT1A1 aktyvumas yra mažesnis, o tai lemia fermentų aktyvumo sumažėjimą, pvz., UGT1A1*28 polimorfizmą. Atliekant ONIVYDE pegylated liposomal vartojančių pacientų populiacijos farmakokinetinę analizę naudojant pogrupio, kuriam atliktas UGT1A1*28 genotipo testavimas, per kurį analizė buvo pakoreguota dėl mažesnės pacientams, kuriems nustatytas homozigotinis UGT1A1*28 alelinis genas (N = 14) ir kuriems šis homozigotinis alelinis genas nenustatytas (N = 244), skiriamos dozės, rezultatus, viso SN-38 vidutinė stabili koncentracija buvo atitinkamai 1,06 ir 0,95 ng/ml.

Eliminacija

ONIVYDE pegylated liposomal ir neliposominio irinotekano pasiskirstymas žmonėms nėra visiškai aiškus.

Neliposominio irinotekano su šlapimu išskiriama 11–20 %; SN-38 – < 1 %, o SN-38 glukuronido – 3 %. Per tulžį ir su šlapimu irinotekano ir jo metabolitų (SN-38 ir SN-38 glukuronido) per 48 val. po neliposominio irinotekano infuzijos dviem pacientams bendrai išskirta maždaug nuo 25 % (100 mg/m²) iki 50 % (300 mg/m²).

Inkstų nepakankamumas

Specialių farmakokinetinių tyrimų su pacientais, sergančiais inkstų nepakankamumu, neatlikta. Atliekant populiacijos farmakokinetinę analizę, lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas neturėjo įtakos viso SN-38 ekspozicijai, pakoregavus dėl BSA. Tirti 68 pacientai, sergantys vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–59 ml/min.), 147 pacientai lengvu (kreatinino klirensas 60–89 ml/min.) inkstų nepakankamumu, ir 135 pacientai, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas > 90 ml/min.). Pacientų, sergančių sunkiu inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), duomenų nepakanka siekiant įvertinti jo poveikį farmakokinetikai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų nepakankamumas

Specialių farmakokinetinių tyrimų su pacientais, sergančiais kepenų nepakankamumu, neatlikta. Atliekant populiacijos farmakokinetinę analizę, pacientams, kurių pradinė viso bilirubino koncentracija buvo 1–2 mg/dl (n = 19), vidutinė stabili viso SN-38 koncentracija padidėjo 37 %, (atitinkamai 0,98 (95 % PI: 0,94–1,02)) ir 1,29 (95 % PI: 1,11–1,5) ng/ml) palyginti su pacientais, kurių pradinė bilirubino koncentracija buvo < 1 mg/dl (n = 329); tačiau esant padidėjusiai ALT / AST koncentracijai poveikio viso SN-38 koncentracijai nebuvo. Pacientų, kurių viso bilirubino koncentracija 2 kartus didesnė už VNR, duomenų nėra.

Kitos specialios populiacijos

Amžius ir lytis

28–87 metų amžiaus pacientų, iš kurių 11 % buvo ≥ 75 metų amžiaus, populiacijos farmakokinetinės analizės duomenimis, amžius neturi klinikiniu požiūriu reikšmingo poveikio irinotekano ir SN-38 ekspozicijai.

196 vyrų ir 157 moterų populiacijos farmakokinetinės analizės duomenimis, lytis neturi klinikiniu požiūriu reikšmingo poveikio irinotekano ir SN-38 ekspozicijai dozę pakoregavus pagal kūno paviršiaus plotą (KPP).

Etninė kilmė

Populiacijos farmakokinetinės analizės duomenimis, azijiečių vidutinė stabili viso irinotekano koncentracija buvo 56 % mažesnė (atitinkamai 3,93 [95 % PI: 3,68–4,2] ir 1,74 [95 % PI: 1,58–1,93] mg/l), vidutinė stabili viso SN-38 koncentracija buvo 8 % didesnė (atitinkamai 0,97 [95 % PI: 0,92–1,03] ir 1,05 [95 % PI: 0,98–1,11] ng/ml) nei baltaodžių.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Jungtinės 353 pacientų analizės duomenimis, didesnė SN-38 C_{maks.} koncentracija plazmoje sieta su padidėjusia neutropenijos tikimybe, o didesnė viso irinotekano C_{maks.} koncentracija plazmoje sieta su didesne viduriavimo tikimybe.

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriais buvo nustatomas ONIVYDE pegylated liposomal veiksmingumas, didesnė viso irinotekano SN-38 ekspozicija plazmoje pacientams, buvusiems ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV grupėje siejama su ilgesniu OS ir IBLP bei didesniu OAD (objektyviu atsako dažniu).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant vienos dozės ir kartotinių dozių toksinio poveikio pelėms, žiurkėms ir šunims tyrimą, toksinio poveikio pažeidžiami organai buvo virškinimo traktas ir hematologinė sistema. Poveikio sunkumas buvo susijęs su doze ir laikinas. Nepastebimo nepageidaujamo poveikio lygmuo (NNPL) žiurkėms ir šunims po 18 savaičių leidžiamos 90 min. trunkančios ONIVYDE pegylated liposomal infuzijos į veną kas 3 savaites buvo bent 155 mg/m².

Saugumo farmakologinių tyrimų su šunimis duomenimis, ONIVYDE pegylated liposomal neturėjo poveikio širdies ir kraujagyslių, hemodinaminės, elektrokardiografinės arba kvėpavimo sistemų parametrams dozėms esant iki 18 mg/kg arba 360 mg/m². Atliekant kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimus su žiurkėmis nustatyta su CNS susijusio toksinio poveikio.

Genotoksinis ir kancerogeninis poveikis

Nebuvo atlikta jokių ONIVYDE pegylated liposomal genotoksinio poveikio tyrimų. Nustatyta, kad neliposominis irinotekanas ir SN-38 buvo genotoksiški atliekant *in vitro* chromosomų aberacijos testą su CHO ląstelėmis bei *in vivo* mikrobranduolių tyrimą su pelėmis. Tačiau per kitus irinotekano tyrimus atliekant Ames testą mutageninio poveikio nustatyta.

Nebuvo atlikta jokių ONIVYDE pegylated liposomal kancerogeninio poveikio tyrimų. Daugiausia 150 mg/m² neliposominio irinotekano 13 savaičių kartą per savaitę gydytoms žiurkėms nustatyta jokių su gydymu susijusių auglių po gydymo pabaigos praėjus 91 savaitei. Šiomis sąlygomis buvo reikšminga gimdos rago endometriumo stromos polipų ir endometriumo stromos sarkomos paplitimo tiesinė tendencija su doze. Dėl jo veikimo mechanizmo irinotekanas laikomas galimu kancerogenu.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Nebuvo atlikta jokių ONIVYDE pegylated liposomal toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų.

Neliposominis irinotekanas turėjo teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams, gavusiems mažesnes nei žmogui skiriamas terapines dozes. Žiurkių jaunikliams, gimusiems gydytiems gyvūnams ir turintiems išorinių anomalijų, nustatytas vaisingumo sumažėjimas. Jis nustatytas morfologiniu požiūriu normaliems jaunikliams. Nėščioms žiurkėms sumažėjo placentos svoris ir vaisiaus gyvybingumas bei padaugėjo elgesio anomalijų.

Neliposominis irinotekanas po kelių kasdienių atitinkamai 20 mg/kg ir 0,4 mg/kg dozių sukėlė žiurkių ir šunų vyriškųjų lytinių organų atrofiją. Šis poveikis praėjo nutraukus gydymą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Liposomas formuojantys lipidai

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

Cholesterolis

N-(karbonil-metoksipolietileno glikol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolaminas (MPEG-2000-DSPE)

Kitos pagalbines medžiagos

Sacharozės oktasulfatas

2- [4- (2-hidroksietil)piperazin-1-yl] etansulfonrūgštis (HEPES buferis)

Natrio chloridas

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

ONIVYDE pegylated liposomal negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai.

Praskiedus

Praskiestas infuzinis tirpalas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus laikant 15 °C –25 °C temperatūroje iki 6 valandų arba šaldytuve (2 °C –8 °C) ne ilgiau kaip 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei vaistinis preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklinis flakonas, kuriame yra 10 ml koncentrato, su pilku chlorbutilo kamščiu ir aliuminio sandarikliu su nuplėšiamu dangteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

ONIVYDE pegylated liposomal yra citotoksinis vaistinis preparatas ir jį ruošiant reikia būti atsargiems. Ruošiant ar leidžiant ONIVYDE pegylated liposomal rekomenduojama mūvėti pirštines, naudoti apsauginius akinius ir dėvėti apsauginius drabužius. Jei tirpalas susiliečia su oda, ją reikia nedelsiant ir gausiai plauti muilu ir vandeniu. Jei tirpalas susiliečia su gleivine, ją reikia gausiai plauti vandeniu. Kadangi vaistinis preparatas yra citotoksinis, nėsčios darbuotojos neturi ruošti ONIVYDE pegylated liposomal .

Tirpalo ruošimas ir vartojimas

ONIVYDE pegylated liposomal tiekiamas kaip sterili 4,3 mg/ml koncentracijos liposominė dispersija ir prieš vartojant ją reikia praskiesti. Praskiesti 5 % gliukozės injekciniu tirpalu arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, kad būtų paruoštas tinkamos ONIVYDE pegylated liposomal dozės tirpalas, kurio galutinis tūris praskiedus būtų 500 ml. Praskiestą tirpalą maišyti atsargiai vartant flakoną. Praskiestas tirpalas yra skaidrus, balkšvas ar šiek tiek opalinis ir be matomų dalelių.

ONIVYDE pegylated liposomal reikia leisti prieš LV, po jo reikia leisti 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal negalima vartoti kaip boliusinės injekcijos ar nepraskiesto tirpalo.

Ruošiant infuzinį tirpalą reikia laikytis aseptinės technikos taisyklių. ONIVYDE pegylated liposomal skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Siekiant išvengti ekstravazacijos reikia būti atsargiems, o infuzijos vietą reikia stebėti, ar nepasireiškia uždegimo požymių. Jei pasireikštų ekstravazacija, rekomenduojama praplauti infuzijos vietą natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ir (arba) steriliu vandeniu bei uždėti ledo.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/16/1130/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. spalio 14 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

02/2020

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Les Laboratoires Servier Industrie

905 Route de Saran

45520 Gidy

Prancūzija

B TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Irinotekanas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 10 ml koncentrato flakone yra 43 mg bevandenio irinotekano (pegiliuotos liposominės irinotekano sukrososulfato druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:

DSPC

Cholesterolis

MPEG-2000-DSPE

Sacharozės oktasulfatas

HEPES buferis

Natrio chloridas

Injekcinis vanduo

Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.

43 mg/10 ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Praskiedus leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Onivyde pegylated liposomal (irinotekanas) neatstoja neliposominių formų. Nevartoti pakaitomis.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Citotoksinis: tvarkyti atsargiai ir išmesti laikantis specialių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1130/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

onivyde pegylated liposomal 4.3 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Irinotekanas
Praskiedus leisti i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

43 mg/10 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui Irinotekanas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ONIVYDE pegylated liposomal ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ONIVYDE pegylated liposomal
3. Kaip vartoti ONIVYDE pegylated liposomal
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ONIVYDE pegylated liposomal
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ONIVYDE pegylated liposomal ir kam jis vartojamas

Kas yra ONIVYDE pegylated liposomal ir kaip jis veikia

ONIVYDE pegylated liposomal yra vaistas nuo vėžio, kurio veiklioji medžiaga irinotekanas. Ši veiklioji medžiaga laikoma mažose lipidų (riebalų) dalelėse, vadinamose liposomomis.

Irinotekanas priklauso vaistų nuo vėžio grupei, vadinamai „topoizomerazės inhibitoriais“. Jis blokuoja fermentą, vadinamą topoizomeraze I, dalyvaujantį ląstelių DNR dalijimesi. Tai stabdo vėžio ląstelių dauginimąsi ir augimą, ir jos galiausiai miršta.

Tikimasi, kad liposomos kaupiasi auglyje ir laikui bėgant lėtai išleidžia vaistą, taigi jis veikia ilgiau.

Kam ONIVYDE pegylated liposomal vartojamas

ONIVYDE pegylated liposomal vartojamas suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu kasos vėžiu (kasos vėžys, kuris jau išplito į kitas kūno vietas), kurie anksčiau buvo gydomi nuo vėžio vaistu, vadinamu gemcitabinu, gydyti. ONIVYDE pegylated liposomal vartojamas kartu su kitais vaistais nuo vėžio, vadinamais 5-fluorouracilu ir leukovorinu.

Jeigu kiltų bet kokių klausimų, kaip ONIVYDE pegylated liposomal veikia arba kodėl jums išrašyta šio vaisto, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant ONIVYDE pegylated liposomal

Atidžiai laikykitės visų gydytojo nurodymų. Jie gali skirtis nuo bendros šiame lapelyje pateiktos informacijos.

ONIVYDE pegylated liposomal vartoti negalima:

- jei Jums yra pasireiškusi sunki alerginė reakcija į irinotekaną arba bet kurią pagalbinę šio vaisto medžiagą (jos išvardytos 6 skyriuje),
- jei žindote.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti ONIVYDE pegylated liposomal :

- jeigu esate turėję kokių nors problemų dėl kepenų arba sirgote gelta,
- jeigu esate sirgę plaučių liga arba esate vartoję vaistų (kolonijas stimuliuojančių faktorių) kraujo kūnelių skaičiui didinti arba Jums anksčiau taikytas švitinimas,
- jeigu vartojate kitus vaistus (žr. skyrių „Kiti vaistai ir ONIVYDE pegylated liposomal“),
- jei planuojate skiepytis, nes taikant chemoterapiją negalima skiepyti daugeliu vakcinų,
- jei kontroliuojate natrio kiekį maiste, nes šiame vaiste yra natrio.

Gydymo ONIVYDE pegylated liposomal metu nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją:

- jei pasireiškia staigus dusulys, paraudimas, galvos skausmas, odos išbėrimas arba dilgėlinė (niežintis išbėrimas su staigiai ant odos atsirandančiais ištinusiais raudonais gumbais), niežulys, tinimas aplink akis, spaudimas krūtinėje arba gerklėje per infuziją arba po jos,
- jei pasireiškia karščiavimas, drebulys ar kitų infekcijos simptomų,
- jei viduriuojate dažnai ir skystai ir negalite to suvaldyti per 12–24 val. nuo procedūros (žr. toliau),
- jei pasunkėja kvėpavimas arba pradeda kosėti;
- jei pasireiškia kraujo trombo požymiai ar simptomai, tokie kaip staigus kojų ar rankų skausmas ir tinimas, staiga atsiradęs kosulys, krūtinės skausmas ar sunkumas kvėpuoti.

Ką daryti pradėjus viduriuoti

Kai tik pasirodo pirmosios skystos išmatos, pradėkite gerti daug rehidracijos skysčių (pvz., vandens, sodos vandens, gazuotų gėrimų, sriubos), kad išvengtumėte didelio skysčių ir druskų netekimo.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, kad Jums būtų suteiktas tinkamas gydymas. Jūsų gydytojas gali duoti vaistų, kuriuose yra loperamido, kad pradėtumėte gydytis namie, bet jų negalima vartoti ilgiau nei 48 val. iš eilės. Jeigu viduriavimas nepraeina, kreipkitės į gydytoją.

Kraujo tyrimai ir sveikatos patikros

Prieš pradėdant gydymą ONIVYDE pegylated liposomal , gydytojas atliks kraujo tyrimus (ar kitas sveikatos patikras), kad nustatytų Jums tinkamiausią pradinę dozę. Gydymo metu Jums reikės atlikti daugiau (kraujo ar kitų) tyrimų, kad gydytojas galėtų stebėti kraujo kūnelių kiekį ir vertinti Jūsų reakciją į gydymą. Gydytojas taip pat gali pakoreguoti dozę arba nutraukti gydymą.

Vaikams ir paaugliams

ONIVYDE pegylated liposomal vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir ONIVYDE pegylated liposomal

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu anksčiau esate vartoję bet kurios formos irinotekano. ONIVYDE pegylated liposomal negalima vartoti vietoje kitų vaistų, kuriuose yra irinotekano, nes jis veikia kitaip, kai yra liposomose, palyginti su laisvos formos irinotekanu.

Taip pat labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kuriuos iš toliau nurodytų vaistų, nes jie mažina irinotekano prieinamumą organizme:

- fenitoinas, fenobarbitalis arba karbamazepinas (vaistai, vartojami traukuliams ir kritimams gydyti)
- rifampicinas ir rifabutinas (vaistai tuberkuliozei gydyti)
- Jonažolė (augalinis vaistas depresijai ir prastai nuotaikai gydyti)
- nes ONIVYDE pegylated liposomal negalima vartoti kartu su šiais vaistais.

Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kuriuos iš toliau nurodytų vaistų, nes jie didina irinotekano prieinamumą organizme:

- ketokonazolas, itrakonazolas arba vorikonazolas (vaistai grybelinėms infekcijoms gydyti)
- klaritromicinas (antibiotikai bakterinėms infekcijoms gydyti)
- indinaviras, lopinaviras, nelfinaviras, ritonaviras, sakvinaviras, atazanaviras (vaistai ŽIV infekcijai gydyti)
- telapreviras (vaistas kepenų ligai, vadinamai hepatitu C, gydyti)
- nefazodonas (vaistas depresijai, prastai nuotaikai gydyti)
- gemfibrozilas (vaistas didelei riebalų koncentracijai kraujyje gydyti)

ONIVYDE pegylated liposomal vartojimas su maistu ir gėrimais

Nevalgykite greipfrutų ir negerkite greipfrutų sulčių, kai esate gydomi ONIVYDE pegylated liposomal, nes dėl jų gali padidėti ONIVYDE pegylated liposomal veikliosios medžiagos prieinamumas Jūsų organizme.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jums negalima vartoti ONIVYDE pegylated liposomal, jei esate nėščia, nes jis gali pakenkti kūdikiui. Pasakykite savo gydytojui, jei esate arba manote, kad esate nėščia. Jei planuojate pastoti, būtina pasitarti su gydytoju. Jeigu vartojate ONIVYDE pegylated liposomal, negalite žindyti kūdikio vieną mėnesį po paskutinės dozės pavartojimo.

Vartojant ONIVYDE pegylated liposomal ir mėnesį po nutraukimo reikia naudoti veiksmingą Jums tinkamą kontracepcijos metodą, kad šiuo laikotarpiu nepastotumėte. Vyrai, gydymiesi ONIVYDE pegylated liposomal ir bent 4 mėnesius po nutraukimo, turi naudoti prezervatyvus.

Pasakykite gydytojui, jeigu žindote. Jums negalima vartoti ONIVYDE pegylated liposomal, jei žindote, nes jis gali pakenkti kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

ONIVYDE pegylated liposomal gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (nes ONIVYDE pegylated liposomal gali sukelti mieguistumą, galvos svaigimą ir nuovargį). Nevairuokite, nevaldykite mechanizmų ir neatlikite kitų daug dėmesio reikalaujančių užduočių, jei jaučiatės mieguisti, pavargę ar svaigsta galva.

ONIVYDE pegylated liposomal sudėtyje yra natrio

Viename šio vaisto mililitre yra 0,144 mmol (3,31 mg) natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. Kaip vartoti ONIVYDE pegylated liposomal

ONIVYDE pegylated liposomal turi leisti tik sveikatos priežiūros specialistai, išmokyti leisti vaistus nuo vėžio.

Atidžiai laikykitės visų gydytojo arba slaugytojo nurodymų.

Gydytojas nuspręs, kokią dozę vartosite.

ONIVYDE pegylated liposomal lašinamas į veną (infuzija), ne trumpiau kaip 90 minučių, skiriama viena jo dozė.

Sulašinus ONIVYDE pegylated liposomal Jums bus skirti dar dveji kiti vaistai nuo vėžio, leukovorinas ir 5-fluorouracilas.

Procedūra bus kartojama kas dvi savaites.

Tam tikrais atvejais gali reikėti sumažinti dozę arba pailginti dozavimo intervalus.

Jums gali reikėti vartoti vaistus nuo pykinimo ir vėmimo. Jei per ankstesnes ONIVYDE pegylated liposomal vartojimo procedūras kartu su dažnu tuštinimusi ir skystomis išmatomis pasireiškia prakaitavimas, pilvo spazmai ir pagausėjęs seilėjimasis, Jums prieš ONIVYDE pegylated liposomal gali būti skirta papildomų vaisių siekiant išvengti ar susilpninti šį poveikį per kitus ciklus.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Svarbu žinoti, koks šis šalutinis poveikis gali būti.

Gydytojas taip pat gali išrašyti kitų vaistų šalutiniam poveikiui kontroliuoti.

Jeigu pasireiškė kuris nors šalutinis poveikis, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

- Jei pasireiškia staigus dusulys, paraudimas, pykinimas, galvos skausmas, odos išbėrimas arba dilgėlinė (niežtintis išbėrimas su staigiai ant odos atsirandančiais ištinusiais raudonais gumbais), niežulys, tinimas aplink akis, spaudimas krūtinėje arba gerklėje per infuziją arba po jos (nes gali reikėti nutraukti infuziją ir jums gali reikėti gydyti šalutinį poveikį arba stebėti, ar jis nepasireiškia).
- Jei pasireiškia karščiavimas, drebulys ar infekcijos požymiai (nes gal reikėti nedelsiant gydyti).
- Jei pasireiškia nuolatinis viduriavimas (skystos išmatos ir dažnas tuštinimasis), žr. 2 skyrių.

Gali pasireikšti šis šalutinis poveikis:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- Maža baltųjų kraujo kūnelių koncentracija (neutropenija arba leukopenija), maža raudonųjų kraujo kūnelių koncentracija (anemija)
- maža trombocitų koncentracija (trombocitopenija)
- Viduriavimas (skystos ar vandeningos išmatos ir dažnas tuštinimasis)
- Pykinimas ir vėmimas
- Skrandžio ar žarnyno srities skausmas
- Burnos skausmas
- Svorio netekimas
- Sumažėjęs apetitas
- Kūno skysčių netekimas (dehidratacija)
- Maža druskų (elektrolitų) (pvz., kalio, magnio) koncentracija kūne
- Neįprastas plaukų slinkimas
- Nuovargis
- Svaigulys
- Tinimas ir skysčių kaupimasis minkštuosiuose audiniuose (periferinė edema)
- Virškinimo trakto gleivinės jautrumas ir tinimas (gleivinės uždegimas)
- Karščiavimas
- Bendras silpnumas

Dažni (gali pasireikšti iki 1 žmogaus iš 10)

- Drebulys
- Infekcijos, pvz., burnos grybelinės infekcijos (burnos kandidozė), karščiavimas esant mažai baltųjų kraujo kūnelių koncentracijai (febrilinė neutropenija), infekcijos, susijusios su vaisto leidimu į veną
- Skrandžio ar žarnyno uždegimas (gastroenteritas)
- Sisteminis organizmo uždegimas, sukeltas infekcijos (sepsis)
- Galimai gyvybei pavojinga viso organizmo uždegimo komplikacija (septinis šokas)
- Plaučių infekcija (plaučių uždegimas)

- Maža baltųjų kraujo kūnelių potipio, vadinamo limfocitais ir atliekančio svarbią imuninės sistemos funkciją, koncentracija (limfopenija)
- Sumažėjusi kai kurių druskų (elektrolitų) (pvz., fosfato, natrio) koncentracija kūne
- Mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija).
- Nemiga
- Nemalonas skonis burnoje
- Cholinerginis sindromas, per kurį pasireiškia prakaitavimas, pagausėjęs seilėtekis ir pilvo spazmai
- Žemas kraujospūdis (hipotenzija)
- Kraujo krešulio susiformavimas giliojoje venoje (giliųjų venų trombozė), pagrindinės plaučių arterijos ar vienos iš jos šakų blokada (plaučių embolija) arba blokada dėl kraujo krešulio kitoje kraujotakos sistemos vietoje (embolija)
- Balso sutrikimas, užkimęs ar labai kvėpčiojantis balsas
- Dusulys
- Žarnyno uždegimas
- Hemorojus (hemorojiniai mazgai)
- Padidėjęs kepenų fermentų (alanino aminotransferazės arba aspartato aminotransferazės) aktyvumas, nustatytas atliekant laboratorinius kraujo tyrimus
- Padidėjusi bilirubino koncentracija (apelsino geltonumo pigmentas, įprasto raudonųjų kraujo ląstelių irimo šalutinis produktas), nustatyta atliekant kitus su kepenų funkcija susijusius laboratorinius tyrimus
- Kitų laboratorinių tyrimų rezultatų, susijusių su kraujo krešėjimo sistemos funkcija, padidėjimas (padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis)
- Nenormaliai maža albumino (pagrindinis organizmo baltymas) koncentracija
- Staigios inkstų veikimo problemos, dėl kurių galimas staigus inkstų funkcijos suprastėjimas ar netekimas
- Nenormali reakcija į infuziją, sukelti tokius simptomus kaip dusulys, paraudimas, galvos skausmas, spaudimas krūtinėje arba gerklėje
- Nenormalus skysčių kaupimasis organizme, dėl kurio tinsta paveikti audiniai (edema)

Nedažni (gali pasireikšti iki 1 žmogaus iš 100)

- Sisteminis organizmo uždegimas, sukeltas tulžies pūslės bei tulžies latako infekcijos (tulžies sepsis)
- Alerginė reakcija į ONIVYDE pegylated liposomal (veikliąją arba bet kurią pagalbinę medžiagą).
- Sumažėjęs deguonies prieinamumas kūno audiniams
- Stemplės uždegimas
- Kraujo krešėjimas arba krešulio susidarymas kraujagyslėje (venoje arba arterijoje) (trombozė)
- Tiesiosios žarnos (storųjų žarnų galinės dalies) gleivinės uždegimas
- Išbėrimas, apibūdinamas plokščių, raudonų plotų atsiradimu ant odos su gumbeliais (makulopapulinis bėrimas)
- Nagų plokštelių spalvos pokyčiai

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ONIVYDE pegylated liposomal

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir flakono po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kai koncentratas praskiedžiamas infuzijai 5 % gliukozės injekciniu tirpalu arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, tirpalą reikia vartoti kuo greičiau, bet jį galima laikyti kambario temperatūroje (15 °C – 25 °C) iki 6 valandų. Praskiestą infuzinį tirpalą galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 24 val. iki vartojimo. Jį būtina saugoti nuo šviesos ir jo negalima užšaldyti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ONIVYDE pegylated liposomal sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra irinotekanas. Viename 10 ml koncentrato flakone yra 43 mg bevandenio irinotekano (pegiliuotos liposominės irinotekano sukrosfato druskos pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocholininas (DSPC), cholesterolis, N-(karbonil-metoksipolietileno glikol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolaminas (MPEG-2000-DSPE), sacharozės oktasulfatas, 2- [4- (2-hidroksietil)piperazin-1-yl]etansulfonrūgštis (HEPES buferis), natrio chloridas ir injekcinis vanduo. ONIVYDE pegylated liposomal sudėtyje yra natrio. Jeigu turite kontroliuoti natrio kiekį maiste, žr. 2 skyrių.

ONIVYDE pegylated liposomal išvaizda ir kiekis pakuotėje

ONIVYDE pegylated liposomal tiekiamas kaip balta ar šviesiai gelsva nepermatoma izotoninė liposominė dispersija stikliniame flakone.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas su 10 ml koncentrato.

Registruotojas

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prancūzija

Gamintojas

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 02/2020

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Kaip ruošti ir leisti ONIVYDE pegylated liposomal

- ONIVYDE pegylated liposomal tiekiamas kaip sterili 4,3 mg/ml koncentracijos liposominė dispersija ir prieš vartojant ją reikia praskiesti. Praskiesti 5 % gliukozės injekciniu tirpalu arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, kad būtų paruoštas tinkamos ONIVYDE pegylated liposomal dozės tirpalas, kurio galutinis tūris praskiedus būtų 500 ml. Praskiestą tirpalą maišyti atšargiai vartant flakoną.
- ONIVYDE pegylated liposomal reikia leisti prieš leukovoriną, po jo reikia leisti 5-fluorouracilą. ONIVYDE pegylated liposomal negalima vartoti kaip boliusinės injekcijos ar nepraskiesto tirpalo.
- Ruošiant infuzinį tirpalą reikia laikytis aseptinės technikos taisyklių. ONIVYDE pegylated liposomal skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant po praskiedimo. Praskiestas infuzinis tirpalas gali būti laikomas 15 °C – 25 °C temperatūroje iki 6 valandų arba šaldytuve (2 °C –8 °C) ne ilgiau kaip 24 valandas. Jį būtina saugoti nuo šviesos ir jo negalima užšaldyti.
- Siekiant išvengti ekstravazacijos reikia būti atsargiems, o infuzijos vietą reikia stebėti, ar nepasireiškia uždegimo požymių. Jei pasireikštų ekstravazacija, rekomenduojama praplauti infuzijos vietą natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ir (arba) steriliu vandeniu bei uždėti ledo.

Kaip tvarkyti ir išmesti ONIVYDE pegylated liposomal

- ONIVYDE pegylated liposomal yra citotoksinis vaistinis preparatas ir jį ruošiant reikia būti atsargiems. Ruošiant ar leidžiant ONIVYDE pegylated liposomal rekomenduojama mūvėti pirštines, naudoti apsauginius akinius ir dėvėti apsauginius drabužius. Jei tirpalas susiliečia su oda, ją reikia nedelsiant ir gausiai plauti muilu ir vandeniu. Jei tirpalas susiliečia su gleivine, ją reikia gausiai plauti vandeniu. Kadangi vaistinis preparatas yra citotoksinis, nėsčios darbuotojos neturi ruošti ONIVYDE pegylated liposomal .
- Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.