

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentratas infuzinei dispersijai

## 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 infuzinei dispersijai.

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 pacientams turi skirti ir jo vartojimą kontroliuoti tik sveikatos priežiūros specialistai, įgudę gydyti vėžį.

ONIVYDE pegylated liposomal 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/m<sup>2</sup> intraveninė infuzija, trunkanti 90 minučių, po jos atliekama

LV 400 mg/m<sup>2</sup> intraveninė infuzija, trunkanti 30 minučių, o po jos – 5-FU 2 400 mg/m<sup>2</sup> 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 dozę (50 mg/m<sup>2</sup>) (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). ONIVYDE pegylated liposomal dozę galima didinti iki 70 mg/m<sup>2</sup>, jei ji toleruojama per vėlesnius ciklus.

#### Parengiamasis gydymas

Rekomenduojama pacientams skirti parengiamąjį gydymą vartojant standartines deksametazono (arba lygiaverčio kortikosteroido) dozes kartu su 5-HT<sub>3</sub> 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/m<sup>2</sup> ONIVYDE pegylated liposomal doze ir ji nebuvo padidinta iki daugiau nei 70 mg/m<sup>2</sup>, rekomenduojama pirmą kartą dozę sumažinti iki 43 mg/m<sup>2</sup>, o antrą – iki 35 mg/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>), ONIVYDE pegylated liposomal dozę galima padidinti iki visos 70 mg/m<sup>2</sup> dozės per vėlesnius ciklus, atsižvelgiant į asmeninį 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 4.0<sup>1</sup></i>	<b>ONIVYDE pegylated liposomal / 5-FU koregavimas (pacientams, kuriems nenustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28)</b>	
<b>Hematologinis toksiškumas</b>		
<b><u>Neutropenija</u></b>	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik absoliučiajam neutrofilų skaičiui esant $\geq 1500$ ląst/mm <sup>3</sup>	
<b>3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis (&lt; 1000/mm<sup>3</sup>) arba neutropeninis karščiavimas</b>	<b><i>Pasireiškus pirmą kartą</i></b>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 50 mg/m <sup>2</sup> Sumažinti 5-FU dozę 25 % (1800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b><i>Pasireiškus antrą kartą</i></b>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 43 mg/m <sup>2</sup> Sumažinti 5-FU dozę dar 25 % (1350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b><i>Pasireiškus trečią kartą</i></b>	Nutraukti gydymą
<b><u>Trombocitopenija</u></b> <b><u>Leukopenija</u></b>	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik trombocitų skaičiui esant $\geq 100\ 000$ trombocitų/mm <sup>3</sup> Dozės keitimas dėl leukopenijos ar trombocitopenijos priklauso nuo NCI CTCAE toksinio poveikio laipsnio ir atliekamas taip pat, kaip pirmiau rekomenduojama neutropenijos atveju.	

<b>Toksinio poveikio laipsnis (vertė) pagal NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>ONIVYDE pegylated liposomal / 5-FU koregavimas (pacientams, kuriems nenustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28)</b>	
<b>Nehematologinis toksiškumas<sup>2</sup></b>		
<b><u>Viduriavimas</u></b>	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik viduriavimui sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio (tuštinimasis 2–3 kartus per dieną daugiau nei prieš pradedant gydymą).	
<b>2 laipsnis</b>	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik viduriavimui sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio (tuštinimasis 2–3 kartus per dieną daugiau nei prieš pradedant gydymą).	
<b>3 ar 4 laipsnis</b>	<b><i>Pasireiškus pirmą kartą</i></b>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 50 mg/m <sup>2</sup> Sumažinti 5-FU dozę 25 % (1800 mg/m <sup>2</sup> )
	<b><i>Pasireiškus antrą kartą</i></b>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 43 mg/m <sup>2</sup> Sumažinti 5-FU dozę dar 25 % (1350 mg/m <sup>2</sup> )
	<b><i>Pasireiškus trečią kartą</i></b>	Nutraukti gydymą
<b><u>Pykinimas / vėmimas</u></b>	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik pykinimui / vėmimui sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio lygio.	
<b>3 ar 4 laipsnis (neatsižvelgiant į gydymą vėmimą slopinančiais vaistinėmis preparatais)</b>	<b><i>Pasireiškus pirmą kartą</i></b>	Optimizuoti gydymą vėmimą slopinančiais vaistinėmis preparatais Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 50 mg/m <sup>2</sup>
	<b><i>Pasireiškus antrą kartą</i></b>	Optimizuoti gydymą vėmimą slopinančiais vaistinėmis preparatais Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 43 mg/m <sup>2</sup>
	<b><i>Pasireiškus trečią kartą</i></b>	Nutraukti gydymą
<b><u>Toksinis poveikis kepenims, inkstams, kvėpavimo takams ar kitoms sistemoms<sup>2</sup></u> 3 ar 4 laipsnis</b>	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik nepageidaujamai reakcijai sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio.	
	<b><i>Pasireiškus pirmą kartą</i></b>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 50 mg/m <sup>2</sup> Sumažinti 5-FU dozę 25 % (1800 mg/m <sup>2</sup> )
	<b><i>Pasireiškus antrą kartą</i></b>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 43 mg/m <sup>2</sup> Sumažinti 5-FU dozę dar 25 % (1350 mg/m <sup>2</sup> )
	<b><i>Pasireiškus trečią kartą</i></b>	Nutraukti gydymą
<b>Anafilaksinė reakcija</b>	<b><i>Pasireiškus pirmą kartą</i></b>	Nutraukti gydymą

- <sup>1</sup> NCI CTCAE v 4.0 = Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos kriterijai, 4.0 versija
- <sup>2</sup> 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 4.0<sup>1</sup></i>	<b>ONIVYDE pegylated liposomal / 5-FU koregavimas (pacientams, kuriems nustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28 anksčiau nepadidinus dozės<sup>3</sup> iki 70 mg/m<sup>2</sup>)</b>	
<b>Nepageidaujamos reakcijos,<sup>2</sup> 3 arba 4 laipsnis</b>	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 <sup>2</sup> 5-FU dozę keisti kaip nurodyta 1 lentelėje
	<i>Pasireiškus antrą kartą</i>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 35mg/m <sup>2</sup> 5-FU dozę keisti kaip nurodyta 1 lentelėje
	<i>Pasireiškus trečią kartą</i>	Nutraukti gydymą

- <sup>1</sup> NCI CTCAE v 4.0 = Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos kriterijai, 4.0 versija
- <sup>2</sup> Išskyrus asteniją ir anoreksiją. Pasireiškiant astenijai ir 3 laipsnio anoreksijai dozės koreguoti nereikia.
- <sup>3</sup> Tuo atveju, jeigu padidinta dozė iki 70 mg/m<sup>2</sup> 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  $\leq 18$  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 nedideliame 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  $\geq 3$  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./mm<sup>3</sup>) reikia nedelsiant gydyti ligoninėje plataus spektro intraveniniais antibiotikais. Jei pasireiškia neutropeninis karščiavimas arba absoliutusis neutrofilų skaičius sumažėja iki mažiau nei 1500 ląst./mm<sup>3</sup>, 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 glukoronidacijos nepakankamumas, pvz., sergantiesiems 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 vakcinas

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 vaistiniaisiais 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  $\leq 24$  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  $\leq 1$  laipsnio (tuštinimasis 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 lygmenys) 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 reiškinius gydant ONIVYDE pegylated liposomal klinikinių tyrimų metu nebuvo pranešta. Rizikos veiksniai apima esamą plaučių ligą, pneumotoksinių vaistinių preparatų vartojimą, kolonijas stimuliuojančius veiksnius 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/m<sup>2</sup>)

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 čiulpų 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 kg/m<sup>2</sup>.

#### Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato flakone yra 33,1 mg natrio, tai atitinka 1,65 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

### **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 neliposominį irinotekaną.

#### Sąveika, turinti įtakos ONIVYDE pegylated liposomal vartojimui

##### *Stiprūs CYP3A4 induktoriai*

Pacientams, kartu vartojantiems neliposominį 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, regorafenibu) 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 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/m<sup>2</sup>), o 117 – ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m<sup>2</sup>) kartu su 5-FU / LV.

Dažniausiai pasireiškiančios ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV sukeltos 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	<u>Dažni:</u> septinis šokas, sepsis, plaučių uždegimas, febrilinė neutropenija, gastroenteritas, burnos kandidozė <u>Nedažni:</u> tulžies pūslės sepsis
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

MedDRA* organų sistemos klasė	Nepageidaujamų reakcijų dažnis**
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> hipoalbuminemija
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 čiulpu slopinimas

Kaulų čiulpu 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  $\leq 24$  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  $\leq 1$  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  $\geq 65$  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  $\geq 65$  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  $\leq 75$  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 [ $\geq 3$  laipsnio viduriavimas pasireiškė 14 iš 73 (19,2 %) baltaodžių ir 1 iš 33 (3,3 %) azijiečių], tačiau jiems dažniau pasireiškėdavo neutropenija ir ji buvo sunkesnė. Iš pacientų, vartojusių ONIVYDE pegylated liposomal

+ 5-FU / LV,  $\geq 3$  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,  $\geq 3$  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/m<sup>2</sup> (30 iš 110 (27,3 %)) (žr. 5.1 skyrių).

#### Per mažo svorio pacientai (kūno masės indeksas $< 18,5$ kg/m<sup>2</sup>)

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/m<sup>2</sup> dydžio dozėmis įvairiomis vėžio formomis sergantiems pacientams. Šiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos 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: Topoizomerazės I (TOP1) inhibitoriai. ATC kodas: L01CE02

#### Veikimo mechanizmas

ONIVYDE pegylated liposomal veikioji medžiaga yra irinotekanas (topoizomerazės I inhibitorius) inkapsuluotas dvisuoksnėje 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 veikiojo 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/m<sup>2</sup> infuzija į veną, trunkanti 90 minučių, tada į veną 30 minučių infuzuota LV 400 mg/m<sup>2</sup>, o tada į veną 46 valandas infuzuota 5-FU 2 400 mg/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> leukovorino infuzija į veną, trunkanti 30 minučių, tada 2 000 mg/m<sup>2</sup> 5-FU infuzija į veną, trunkanti 24 valandas. Pacientams, atsitiktinai atrinktiems vartoti tik ONIVYDE pegylated liposomal, kas 3 savaites buvo atliekama 100 mg/m<sup>2</sup> 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**

	<b>ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV (N = 117)</b>	<b>5-FU / LV (N = 119)</b>
<b>Bendras išgyvenamumas<sup>1</sup></b>		
<b>Mirčių skaičius, n (%)</b>	<b>75 (64)</b>	<b>80 (67)</b>
Vidutinis BI (mėnesiai)	6,1	4,2
(95 % Pasikliautinis Intervalas (PI))	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>3</sup>	0,67 (0,49–0,92)	
„p“ vertė <sup>4</sup>	0,0122	
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo<sup>1,2</sup></b>		
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) <sup>3</sup>	0,56 (0,41–0,75)	
„p“ vertė <sup>4</sup>	0,0001	



	<b>ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV (N = 117)</b>	<b>5-FU / LV (N = 119)</b>
<b>Objektyvus atsako dažnis<sup>2</sup></b>		
N	19	1
OAD (%)	16,2	0,8
Dažnio 95 % PI <sup>5</sup>	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Dažnio skirtumas (95 % PI) <sup>5</sup>	15,4 (8,5, 22,3)	
„p“ vertė <sup>6</sup>	< 0,0001	

1 Mediana yra Kaplan-Meier vidutinės išgyvenamumo trukmės rodiklis

2 Pagal RECIST gaires, 1.1 vers.

3 Cox modelio analizė

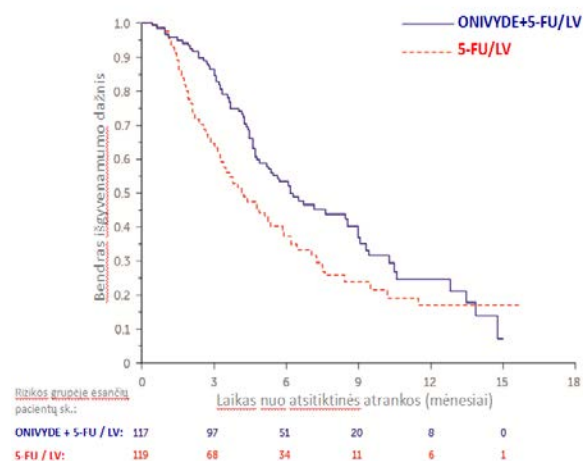
4 Nestratifikuotas logaritminio rango testas

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 nedideliam 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

### Absorbicija

Irinotekano įvilkimas 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/m<sup>2</sup> dydžio. Viso irinotekano ir SN-38 analičių farmakokinetiniai parametrai suleidus ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m<sup>2</sup> dozę nurodyti 5 lentelėje.

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

Analitė	PK parametrai	Vienetas	ONIVYDE pegylated liposomal geometrinis vidurkis (95 % PI) <sup>a</sup> 70 mg/m <sup>2</sup> (n=353) <sup>b</sup>	Ne-liposominis irinotekanas vidurkis (SN) 125 mg/m <sup>2</sup> (n=99) <sup>c</sup>
Visas irinotekanas	AUC	h×ng/ml	919228 (845653–999204)	10529 (3786)
	C <sub>maks.</sub>	ng/ml	28353 (27761–28958)	1492 (452)
	Klirensas (KL)	l/h/m <sup>2</sup>	0,087 (0,080–0,094)	13,0 (5,6)
	Tūris (V)	l/m <sup>2</sup>	2,6 (2,6–2,7)	138 (60,9)
	t <sub>1/2</sub> 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 <sub>maks.</sub>	ng/ml	3,0 (2,9–3,1)	27,8 (11,6)
	t <sub>1/2</sub> 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 AUC<sub>24</sub> val. vartojant neliposominį irinotekaną)

C<sub>maks.</sub> = maksimali koncentracija plazmoje

t<sub>1/2</sub> efekt. = efektyvusis pusinės eliminacijos laikas

<sup>a</sup>Vertės nustatytos pagal populiacijos PK analizę

<sup>b</sup>N=353 reiškia visus tiriamuosius, įtrauktus į populiacijos PK analizę

<sup>c</sup>Vertės 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/m<sup>2</sup>). ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m<sup>2</sup> tūrio pasiskirstymas buvo 2,6 l/m<sup>2</sup>, 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 gliukuronido – 3 %. Per tulžį ir su šlapimu irinotekano ir jo metabolitų (SN-38 ir SN-38 gliukuronido) per 48 val. po neliposominio irinotekano infuzijos dviem pacientams bendrai išskirta maždaug nuo 25 % (100 mg/m<sup>2</sup>) iki 50 % (300 mg/m<sup>2</sup>).

## 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 pagal kūno paviršiaus plotą (KPP). 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  $\geq 75$  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 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/m<sup>2</sup>.

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/m<sup>2</sup>. Atliekant kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimus su žiurkėmis nenustatyta 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 nenustatyta.

Nebuvo atlikta jokių ONIVYDE pegylated liposomal kancerogeninio poveikio tyrimų. Daugiausia  $150$  mg/m<sup>2</sup> neliposominio irinotekano 13 savaičių kartą per savaitę gydytoms žiurkėms nenustatyta 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 nenustatytas 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 infuzinė dispersija išlieka chemiškai ir fiziškai stabili 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 dispersija susiliečia su oda, ją reikia nedelsiant ir gausiai plauti muilu ir vandeniu. Jei dispersija susiliečia su gleivine, ją reikia gausiai plauti vandeniu. Kadangi vaistinis preparatas yra citotoksinis, nėščios darbuotojos neturi ruošti ONIVYDE pegylated liposomal .

### Dispersijos 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 paruošta tinkama ONIVYDE pegylated liposomal dozės dispersija, kurios galutinis tūris praskiedus būtų 500 ml. Praskiestą dispersiją maišyti atsargiai vartant flakoną. Praskiesta dispersija yra skaidri, balkšva ar šiek tiek opalinė 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 nepraskiestos dispersijos.

Ruošiant infuzinę dispersiją 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 (-IAI)**

EU/1/16/1130/001

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2016 m. spalio 14 d

Paskutinio perregistravimo data 2021 m. liepos 16 d

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

2021-09-15

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

## **II PRIEDAS**

- A GAMINTOJAS, ATSAKINGAS 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, ATSAKINGAS 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 (PASP)**

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

## **D SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI 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 infuzinei dispersijai  
irinotekanas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Viename 10 ml koncentrato flakone yra 43 mg bevandenio irinotekano (pegiliuotos liposominės irinotekano sukrosfato 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 infuzinei dispersijai.

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**

Serija:

**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 infuzinei dispersijai  
irinotekanas  
Praskiedus leisti i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serija:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

43 mg/10 ml

**6. KITA**