

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml infusioonidispersiooni kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 10 ml viaal kontsentraati sisaldab 43 mg irinotekaani veevaba alust (irinotekaansahharosofaadi soolana pegüleeritud liposomaalses ravimvormis).

Üks ml kontsentraati sisaldab 4,3 mg irinotekaani veevaba alust (irinotekaansahharosofaadi soolana pegüleeritud liposomaalses ravimvormis).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

üks ml kontsentraati sisaldab 0,144 mmol (3,31 mg) naatriumit.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersiooni kontsentraat.

Valge kuni kollakas läbipaistmatu isotooniline liposomaalne dispersioon.

Kontsentraadi pH on 7,2 ja osmolaalsus 295 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pankrease metastaatilise adenokartsinoomi ravi koos 5-fluorouratsiili (5-FU) ja leukovoriiniga (LV) täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on gemtsitabiinipõhise ravi foonil progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

ONIVYDE pegylated liposomal'i (irinotekaan) tohivad patsientidele välja kirjutada ja manustada vaid tervishoiutöötajad, kellel on vähivastaste ravimite kasutamise kogemus.

ONIVYDE pegylated liposomal'i (irinotekaan) ei ole ekvivalentne mitteliposomaalsete irinotekaani ravimvormidega ja neid ei tohi üksteisega asendada.

Annustamine

ONIVYDE pegylated liposomal'i, leukovoriini ja 5-fluorouratsiili tuleb manustada üksteise järel.

ONIVYDE pegylated liposomal'i soovituslik annus ja annustamisskeem

on 70 mg/m² intravenoosselt 90 minuti jooksul, millele järgneb

LV 400 mg/m² intravenoosselt 30 minuti jooksul, millele

järgneb 5-FU 2400 mg/m² intravenoosselt 46 tunni jooksul, manustatuna iga 2 nädala järel. ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi manustada ainsa ravimina.

ONIVYDE pegylated liposomal'i (irinotekaani) vähendatud algannust 50 mg/m² tuleb kaaluda patsientidel, kes on teadaolevalt homosügootsed UGT1A1*28 alleeli suhtes (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Kui seda talutakse, tuleb järgmiste tsüklite ajal kaaluda ONIVYDE pegylated liposomal'i annuse suurendamist annuseni 70 mg/m².

Premedikatsioon

Patsientidele soovitatakse manustada premedikatsioonina deksametasooni (või ekvivalentset kortikosteroidi) standardannustes koos 5-HT₃ antagonistiga (või muu antiemeetikumiga) vähemalt 30 minutit enne ONIVYDE pegylated liposomal'i infusiooni.

Annuse reguleerimine

Kõik annuse muudatused peavad põhinema halvimal varasemal toksilisusel. LV annus ei vaja reguleerimist. 1. ja 2. astme toksilisuse korral pole annuse muutmine vajalik. Annust soovitakse 1. ja 2. tabelis toodud kokkuvõtte alusel reguleerida ONIVYDE pegylated liposomal'iga seotud 3. või 4. astme toksilisuse lahendamiseks.

Patsientide korral, kes alustavad ravi 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal'iga ega suurenda annust 70 mg/m²-ni, soovitatakse annust esimene kord vähendada 43 mg/m²-ni ja teine kord 35 mg/m²-ni. Patsiendid, kelle annust peab veelgi vähendama, peavad ravi lõpetama.

Patsientidel, kes on teadaolevalt homosügootid UGT1A1*28 suhtes ja kellel ei teki ravi esimese tsükli ajal ravimiga seotud toksilisust (vähendatud annusega 50 mg/m²), võib individuaalse patsiendi ravitaluvust arvestades järgmiste tsüklite ajal ONIVYDE pegylated liposomal'i annust suurendada kuni 70 mg/m²-ni.

Tabel 1. ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV annuse soovituslik muutmine 3.–4. astme toksilisuse korral patsientidel, kes pole homosügootid UGT1A1*28 suhtes

<i>Toksilisuse aste (väärtus) NCI CTCAE v 4.0¹ järgi</i>	ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU reguleerimine (patsientidel, kes pole homosügootid UGT1A1*28 suhtes)	
Hematoloogiline toksilisus		
<u>Neutropeenia</u>	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne, kui neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1500 rakku / mm ³ kohta	
<u>3. aste või 4. aste (< 1000/mm³) või neutropeeniline palavik</u>	<i>Esimene esinemiskord</i>	Vähendage ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 50 mg/m ² -ni Vähendage 5-FU annust 25% võrra (1800 mg/m ² -ni).
	<i>Teine esinemiskord</i>	Vähendage ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 43 mg/m ² -ni Vähendage 5-FU annust veel 25% võrra (1350 mg/m ² -ni).
	<i>Kolmas esinemiskord</i>	Lõpetage ravi
<u>Trombotsütopeenia</u> <u>Leukopeenia</u>	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne, kui trombotsüütide arv on ≥ 100 000 trombotsüüti / mm ³ kohta Annuse muutmine leukopeenia ja trombotsütopeenia korral põhineb NCI CTCAE toksilisuse astmetel ja on sama, nagu eespool neutropeenia korral soovitatud.	
Mittehematoloogiline toksilisus²		
<u>Kõhulahtisus</u>	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne kõhulahtisuse lahenemist ≤ 1. astmeni (raviaalse roojamissagedusega võrreldes enam kui 2...3 roojamiskorda ööpäevas).	
<i>2. aste</i>	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne kõhulahtisuse lahenemist ≤ 1. astmeni (raviaalse roojamissagedusega võrreldes enam kui 2...3 roojamiskorda ööpäevas).	

Toksilisuse aste (vääratus) NCI CTCAE v 4.0¹ järgi	ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU reguleerimine (patsientidel, kes pole homosügoodid UGT1A1*28 suhtes)	
3. või 4. aste	<i>Esimene esinemiskord</i>	Vähendage ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 50 mg/m ² -ni Vähendage 5-FU annust 25% võrra (1800 mg/m ² -ni)
	<i>Teine esinemiskord</i>	Vähendage ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 43 mg/m ² -ni Vähendage 5-FU annust veel 25% võrra (1350 mg/m ² -ni)
	<i>Kolmas esinemiskord</i>	Lõpetage ravi
<u>Iiveldus/oksendamine</u>	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne iivelduse/oksendamise lahenemist ≤ 1. astmeni või ravieelse tasemeni.	
3. või 4. aste (antiemeetilise ravi foonil)	<i>Esimene esinemiskord</i>	Optimeerige antiemeetilist ravi Vähendage ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 50 mg/m ² -ni
	<i>Teine esinemiskord</i>	Optimeerige antiemeetilist ravi Vähendage ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 43 mg/m ² -ni
	<i>Kolmas esinemiskord</i>	Lõpetage ravi
<u>Maksa-, neeru-, hingamisteede või muu² toksilisus</u> 3. või 4. aste	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne kõrvaltoime lahenemist ≤ 1. astmeni.	
	<i>Esimene esinemiskord</i>	Vähendage ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 50 mg/m ² -ni Vähendage 5-FU annust 25% võrra (1800 mg/m ² -ni)
	<i>Teine esinemiskord</i>	Vähendage ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 43 mg/m ² -ni Vähendage 5-FU annust veel 25% võrra (1350 mg/m ² -ni)
<i>Kolmas esinemiskord</i>	Lõpetage ravi	
Anafülaktiline reaktsioon	<i>Esimene esinemiskord</i>	Lõpetage ravi

¹ NCI CTCAE v 4.0 = USA riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid, versioon 4.0

² Välja on jäetud astenia ja anoreksia; astenia ja 3. astme anoreksia korral ei ole annuse reguleerimine vajalik.

Tabel 2. ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV annuse soovituslik muutmine 3.–4. astme toksilisuse korral patsientidel, kes on homosügoidid UGT1A1*28 suhtes

<i>Toksilisuse aste (väärtsus) NCI CTCAE v 4.0¹ järgi</i>	ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU reguleerimine (patsientidel, kes on homosügoidid UGT1A1*28 suhtes ilma eelmise suurendamiseta³ annuseni 70 mg/m²)	
Kõrvaltoimed² 3. aste või 4. aste	Uut ravitsükli ei tohi alustada enne kõrvaltoime lahenemist ≤ 1. astmeni.	
	<i>Esimene esinemiskord</i>	Vähendage ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 43 mg/m ² -ni 5-FU annuse muudatus, nagu on näidatud tabelis 1
	<i>Teine esinemiskord</i>	Vähendage ONIVYDE pegylated liposomal'i annust 35 mg/m ² -ni 5-FU annuse muudatus, nagu on näidatud tabelis 1
	<i>Kolmas esinemiskord</i>	Lõpetage ravi

¹ NCI CTCAE v 4.0 = USA riikliku vähiinstituudi kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid, versioon 4.0

² Välja on jäetud asteenia ja anoreksia; asteenia ja 3. astme anoreksia korral ei ole annuse reguleerimine vajalik.

³ Kui järgmiste tsükli ajal on ravimitaluvus hea ja ONIVYDE pegylated liposomal'i annust suurendatakse kuni 70 mg/m²-ni, tuleb soovituslike annuste kohandamisel järgida tabelit 1.

Patsientide erirühmad

Maksapuudulikkus

ONIVYDE pegylated liposomal'iga ei ole läbi viidud spetsiaalset maksapuudulikkuse hindamise uuringut. ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutamist tuleb vältida patsientidel, kelle bilirubiini tase on > 2,0 mg/dl või kelle aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) jaalaniini aminotransferaasi (ALAT) väärtused on > 2,5 korda üle normi ülempiiri (ULN) või > 5 korda üle normi ülempiiri, kui patsiendil on maksametastaasid (vt lõik 4.4).

Neerupuudulikkus

ONIVYDE pegylated liposomal'iga ei ole läbi viidud spetsiaalset neerupuudulikkuse hindamise uuringut. Kerge kuni keskmise neerupuudulikkusega patsientidel pole annuse reguleerimine vajalik (vt lõik 4.4 ja 5.2). ONIVYDE pegylated liposomal'i ei soovitata kasutada raske neerupuudulikkusega (CLcr < 30 ml/min) patsientidel.

Eakad patsiendid

Nelikümmend üks protsenti (41%) ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravitud patsientidest üle kogu kliinilise programmi olid ≥ 65 aasta vanused. Annuse reguleerimine pole vajalik.

Lapsed

ONIVYDE pegylated liposomal'i ohutus ja efektiivsus ≤ 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

ONIVYDE pegylated liposomal on mõeldud intravenoosseks kasutamiseks. Kontsentraati tuleb enne manustamist lahjendada ja ravim tuleb manustada ühe intravenoosse infusioonina 90 minuti jooksul. Lisateavet vt lõik 6.6.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

ONIVYDE pegylated liposomal on tsütotoksiline ravimpreparaat. ONIVYDE pegylated liposomal käsitlemise ja manustamise ajal soovitatakse kasutada kaitsekindaid, -prille ja -riietust. Rasedad töötajad ei tohi ONIVYDE pegylated liposomal'i käsitseda.

4.3 Vastunäidustused

Anamneesis raske ülitundlikkus irinotekaani või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

Rinnaga toitmine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

ONIVYDE pegylated liposomal on irinotekaani liposomaalne ravimvorm, mille farmakokineetilised omadused erinevad mitteliposomaalse irinotekaani omadest. Annuste kontsentratsioon ja tugevus on mitteliposomaalsete irinotekaani omast erinev.

ONIVYDE pegylated liposomal ei ole ekvivalentne teiste mitteliposomaalsete irinotekaani ravimvormidega ja neid ei tohi üksteisega asendada.

Mitteliposomaalse irinotekaaniga varem kokku puutunud piiratud arvul patsientidel ei ole ONIVYDE pegylated liposomal'i eelist näidatud.

Müelosupressioon/neutropeenia

Ravi ajal ONIVYDE pegylated liposomal'iga tuleb jälgida täielikku verepilti. Patsiendid peavad olema teadlikud neutropeenia ohust ja palaviku tekkimise tähendusest. Mediaanaeg väikseimate väärtusteni ≥ 3 . astme neutropeenia korral on 23 päeva (vahemikus 8–104 päeva) pärast ONIVYDE pegylated liposomal'i esimest annust. Febriilse neutropeenia (kehatemperatuuriga > 38 °C ja neutrofiilide arvuga ≤ 1000 rakku/mm³) korral vajab patsient kohest haiglaravi intravenoosete laia toimespektriga antibiootikumidega. ONIVYDE pegylated liposomal'i manustamine tuleb katkestada neutropeenilise palaviku tekkimisel või neutrofiilide absoluutarvu langemisel alla 1500 raku / mm³ kohta. ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravitud pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsientidel on täheldatud neutropeenilise palavikuga sepsist, millele järgneb septiline šokk ja surmlõpe.

Rasketes hematoloogilistes kõrvaltoimetega patsientidel soovitatakse annust vähendada või ravi katkestada (vt lõik 4.2). Raske luuüdi puudulikkusega patsiente ei tohi ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravida.

Varasem kõhupiirkonna kiiritusravi suurendab raske neutropeenia ja febriilse neutropeenia riski pärast ravi ONIVYDE pegylated liposomal'iga. Varem kõhupiirkonna kiiritusravi saanud patsientide verepilti soovitatakse hoolikalt jälgida ja kaaluda tuleb müeloidsete kasvufaktorite kasutamist. Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kes saavad ONIVYDE pegylated liposomal'i kiiritusravi ajal.

Bilirubiini puuduliku glükuronisatsiooni, näiteks Gilberti sündroomiga patsientidel võib ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi ajal olla suurem müelosupressiooni risk.

Valgenahaliste patsientidega võrreldes on Aasia päritolu patsientidel ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV-ga ravi järel suurem raske ja febriilse neutropeenia tekkerisk (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Immunosuppressiivne toime ja vaktsiinid

Elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamine patsientidel, kelle immuunsüsteem on kemoterapeutiliste ravimite, sealhulgas ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutamise tagajärjel nõrgestatud, võib viia tõsise või surmaga lõppeva infektsioonini; seetõttu tuleb vältida elusvaktsiinidega vaktsineerimist. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine tohib manustada; samas võib organismi reaktsioon sellistele vaktsiinidele olla nõrgem.

Koostoimed tugevate CYP3A4 indutseerijatega

ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi manustada koos tugevate CYP3A4-ensüümi indutseerijate, nagu antikonvulsantide (fenütoiin, fenobarbitaal või karbamasepiin), rifampiini, rifabutiini ja naistepunaga, kui on võimalik kasutada alternatiivset ravi. Sobivat algannust selliseid antikonvulsante või muid tugevaid indutseerijaid võtvatel patsientidel ei ole kindlaks määratud. Kaaluda tuleb nende ravimite asendamist mitteensüümindutseerivate ravimitega vähemalt 2 nädalat enne ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi alustamist (vt lõik 4.5).

Koostoimed tugevate CYP3A4 inhibiitorite või tugevate UGT1A1 inhibiitoritega

ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi manustada koos tugevate CYP3A4-ensüümi inhibiitoritega (nt greibimahl, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, lopinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telapreviir, vorikonasool). Tugevate CYP3A4 inhibiitorite manustamine tuleb lõpetada vähemalt 1 nädal enne ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi alustamist.

ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi manustada koos tugevate UGT1A1 inhibiitoritega (nt atasanaaviir, gemfibrosiil, indinaviir), kui on võimalik kasutada alternatiivset ravi.

Kõhulahtisus

Kõhulahtisus võib olla varane (teke \leq 24 tundi pärast ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi alustamist) või hiline ($>$ 24 tundi) (vt lõik 4.8).

Kui see pole vastunäidustatud, tuleb varatekkelise kõhulahtisusega patsientidel kasutada terapeutilist või profülaktilist atropiini. Patsiente tuleb teavitada hilistekkelise kõhulahtisuse riskist, mis võib olla organismi nõrgestav ja harvadel juhtudel eluohtlik, kuna püsiv vedel või vesine roe võib viia dehüdratsiooni, elektrolüütide tasakaaluhäire, koliidi, seedetrakti haavandumise, infektsiooni või sepsiseni.

Kohe pärast esimest vedelat väljaheidet peab patsient alustama suure koguse elektrolüüte sisaldava vedeliku joomist. Hilise kõhulahtisuse ravi alustamiseks peab patsientidel vajadusel olema kättesaadav loperamiid (või samaväärne ravim). Ravi loperamiidiga tuleb alustada kohe, kui tekib esimene halvasti formeerunud või vedel väljaheide või kui roojamine muutub tavapärasest sagedamaks. Loperamiidi tuleb manustada seni, kuni patsiendil ei ole vähemalt 12 tundi esinenud kõhulahtisust.

Kui kõhulahtisus püsib pärast seda, kui patsient on 24 tundi loperamiidi saanud, tuleb kaaluda toetavat ravi suukaudse antibiootikumiga (nt fluorokinoloniga 7 päeva jooksul). Paralüütilise üleuse riski tõttu ei tohi loperamiidi kasutada enam kui 48 tundi järjest. Kui kõhulahtisus püsib üle 48 tunni, lõpetage loperamiidi manustamine, jälgige elektrolüütide taset ja manustage elektrolüüte sisaldavaid vedelikke ning jätkake toetava antibiootikumraviga, kuni kaasuvad sümptomid lahenevad.

ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi tuleb edasi lükata kuni kõhulahtisus laheneb \leq 1. astmeni (ravieelse roojamissagedusega võrreldes enam kui 2...3 roojamiskorda päevas). ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi manustada sooleobstruktsiooniga ja kroonilise põletikulise soolehaigusega patsientidele enne obstruktsiooni lahenumist.

3. või 4. astme kõhulahtisusele järgnevat ONIVYDE pegylated liposomal'i annust tuleb vähendada (vt lõik 4.2).

Kolinergilised reaktsioonid

Varatekkelise kõhulahtisusega võivad kaasned kolinergilised sümptomid, nagu riniit, suurenenud süljeeritus, õhetus, diafoores, bradükardia, mioos ja hüperperistaltika. Kolinergiliste sümptomite korral tuleb kasutada atropiini.

Äge infusioonireaktsioon ja muud infusiooniga seotud reaktsioonid

ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravitud patsientidel teatati infusiooniga seotud reaktsioonidest, mis olid peamiselt lööve, urtikaaria, periorbitaalne turse või sügelus. Uued kõrvaltoimed (kõik 1. või 2. astme omad) tekkisid üldjuhul ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi ajal varakult ja ainult 2 patsiendil 10-st tekkisid kõrvaltoimed pärast viiendat annust. Võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas äge infusioonireaktsioon. Raske ülitundlikkusreaktsiooni tekkel tuleb ravi ONIVYDE pegylated liposomal'iga katkestada.

Varasem Whipple'i operatsioon

Varasema Whipple'i operatsiooniga patsientidel on suurem tõsiste infektsioonide tekke risk pärast ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi koos 5-FU ja leukovoriiniga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida infektsiooni sümptomite suhtes.

Vaskulaarsed häired

ONIVYDE pegylated liposomal'i on seostatud trombembooliliste juhtudega nagu kopsuemboolia, venoosne tromboos ja arteriaalne trombemboolia. Koguda tuleb põhjalik meditsiiniline anamnees, et tuvastada patsiendid, kellel esineb lisaks kasvajale ka teisi riskifaktoreid. Patsiente tuleb teavitada trombemboolia nähtudest ja sümptomitest ning nõustada neid koheselt ühendust võtma oma arsti või meditsiiniõega, kui mõni nendest sümptomitest ilmneb.

Kopsutoksilisus

Mitteliiposomaalset irinotekaani saavatel patsientidel on tekkinud surmaga lõppenud interstitsiaalse kopsuhaiguse laadseid kõrvaltoimeid. Kliinilistes uuringutes pole teatatud ONIVYDE pegylated liposomal'i raviga seotud interstitsiaalse kopsuhaiguse laadsetest kõrvaltoimetest. Riskitegurid on muu hulgas varasem kopsuhaigus, pneumotoksiliste ravimite või kolooniaid stimuleerivate faktorite kasutamine või varasem kiiritusravi. Riskiteguritega patsiente tuleb enne ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi alustamist ja ravi ajal hingamisteede sümptomite suhtes hoolikalt jälgida. Väikesel protsendil irinotekaani kliinilisse uuringusse värvatud patsientidest täheldati retikulonodulaarse mustrite tekkimist rindkere röntgenülevõttel. Uue või progresseeruva düspnoe, köha või palaviku korral tuleb ravi ONIVYDE pegylated liposomal'iga katkestada kuni diagnostilise hindamiseni. ONIVYDE pegylated liposomal'i manustamine tuleb katkestada patsientidel, kellel on kinnitatud interstitsiaalse kopsuhaiguse diagnoos.

Maksapuudulikkus

Hüperbilirubineemiaga patsientidel oli SN-38 kogukontsentratsioon kõrgem (vt lõik 5.2) ja seega ka neutropeenia risk suurem. Patsientidel, kelle bilirubiin kokku on 1,0-2,0 mg/dl tuleb regulaarselt teha täisverepilt. Ettevaatlik peab olema selliste patsientide ravimisel, kellel on maksapuudulikkus (bilirubiin > 2 korda üle normi ülempiiri [ULN]; transaminaasid > 5 korda üle normi ülempiiri). Ettevaatus on vajalik, kui ONIVYDE pegylated liposomal'i manustatakse kombinatsioonis teiste hepatotoksiliste ravimitega, eriti patsientidel, kellel on eelnev maksapuudulikkus.

Neerupuudulikkus

ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutamist olulise neerupuudulikkusega patsientidel ei ole uuritud (vt lõik 5.2).

Alakaalulised patsiendid (kehamassiindeks < 18,5 kg/m²)

ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV hindamise kliinilises uuringus tekkis 5 alakaalulisel patsiendil 8-st 3. või 4. astme kõrvaltoime, mis oli enamasti müelosupressioon, samas kui 7 patsienti 8-st vajasis annuse muutmist, nagu annuse edasilükkamine, annuse vähendamine või

manustamise katkestamine. Ettevaatlik tuleb olla, kui kasutada ONIVYDE pegylated liposomal'i patsientidel kehamassiindeksiga < 18,5 kg/m².

Abiained

Iga ml ONIVYDE pegylated liposomal'i sisaldab 0,144 mmol (3,31 mg) naatriumit. Seda tuleb arvesse võtta patsientide korral, kes on kontrollitud naatriumisaldusega dieedil.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teave eri ravimite ja ONIVYDE pegylated liposomal'i koostoimetest on saadud mitteliposomaalse irinotekaani kohta avaldatud teaduslikust kirjandusest.

Koostoimed, mis mõjutavad ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutamist

Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Patsientidel, kes saavad samal ajal mitteliposomaalset irinotekaani ja CYP3A4-ensüümi indutseerivaid antikonvulsante fenütoiini, fenobarbitaali või karbamasepiini, on oluliselt väiksem ekspositsioon irinotekaanile (köveraalne pindala (AUC) on 12% väiksem naistepuna korral ja 57–79% väiksem fenütoiini, fenobarbitaali või karbamasepiini korral) ning SN-38 (köveraalne pindala (AUC) on 42% väiksem naistepuna korral ja 36–92% väiksem fenütoiini, fenobarbitaali või karbamasepiini korral). Seega võib ONIVYDE pegylated liposomal'i manustamine koos CYP3A4 indutseerijatega vähendada ONIVYDE pegylated liposomal'i süsteemset ekspositsiooni.

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid ja UGT1A1 inhibiitorid

Patsientidel, kes saavad samal ajal mitteliposomaalset irinotekaani ja ketokonasooli, mis on CYP3A4 ja UGT1A1 inhibiitor, on SN-38 ekspositsioon 109% võrra suurem. Seega võib ONIVYDE pegylated liposomal'i manustamine koos teiste CYP3A4 inhibiitoritega (nt greibimahl, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, lopinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telapreviir, vorikonasool) suurendada ONIVYDE pegylated liposomal'i süsteemset ekspositsiooni. Mitteliposomaalse irinotekaani ja ketokonasooli koostoimete alusel võib ONIVYDE pegylated liposomal'i manustamine koos teiste UGT1A1 inhibiitoritega (nt atasanaviir, gemfibrosiil, indinaviir, regorafeniib) samuti suurendada ONIVYDE pegylated liposomal'i süsteemset ekspositsiooni.

ONIVYDE pegylated liposomal'+5-FU/LV koosmanustamine ei mõjuta populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel ONIVYDE pegylated liposomal'i farmakokineetikat.

ONIVYDE pegylated liposomal'i (irinotekaani) koostoimed teiste ravimitega pole teada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi ajal ja 1 kuu pärast ravi kasutama efektiivset kontratseptsiooni. Mehed peavad ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi ajal ja 4 kuud pärast ravi kasutama kondoomi.

Rasedus

ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole piisavalt andmeid. ONIVYDE pegylated liposomal võib rasedatele manustamisel loodet kahjustada, kuna irinotekaani peamine koostisosa on loomadel tõestatud embrüotoksiline ja teratogeenne (vt lõik 5.3). Seega irinotekaani loomuringute tulemuste ja toimemehhanismi alusel ei tohi pegylated liposomal'i raseduse ajal kasutada, kui see pole selgelt hädavajalik. Kui ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutatakse raseduse ajal või kui patsient ravi ajal rasestub, tuleb patsienti teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas ONIVYDE pegylated liposomal või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Imetatavatel imikutel tekkida võivate ONIVYDE pegylated liposomal'i tõsiste kõrvaltoimete tõttu on ONIVYDE pegylated liposomal vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3). Patsiendid tohivad rinnaga toita alles üks kuu pärast viimase annuse võtmist.

Fertiilsus

ONIVYDE pegylated liposomal'i mõju kohta inimeste fertiilsusele ei ole andmeid. On näidatud, et mitu korda päevas manustamisel põhjustab mitteliposomaalne irinotekaan isas- ja emasloomadel reproduktiivorganite atroofiat (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ONIVYDE pegylated liposomal mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravi ajal peavad patsiendid olema autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Järgmistest kõrvaltoimetest, mille seost ONIVYDE pegylated liposomal'i manustamisega peeti võimalikuks või tõenäoliseks, teatati 264 pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsiendil, kellest 147 said ONIVYDE pegylated liposomal'i monoterapiiana (100 mg/m²) ja 117 said ONIVYDE pegylated liposomal'i (70 mg/m²) koos 5-FU/LV-ga.

ONIVYDE pegylated liposomal+5FU/LV sagedaimad kõrvaltoimed (esinemissagedusega $\geq 20\%$) olid järgmised: kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, söögiisu langus, neutropeenia, väsimus, asteenia, aneemia, stomatiit ja pürektsia. ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi sagedaimad tõsised kõrvaltoimed ($\geq 2\%$) olid kõhulahtisus, oksendamine, febrilne neutropeenia, iiveldus, pürektsia, sepsis, dehüdratsioon, septiline šokk, kopsupõletik, äge neerupuudulikkus ja trombotsütopeenia. Ravi püsiva katkestamiseni viinud kõrvaltoimete esinemissagedus ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV rühmas oli 11% ja monoterapiarühmas 12%.

Ravi katkestamiseni viinud kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid infektsioon ja kõhulahtisus ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV rühmas ning oksendamine ja kõhulahtisus monoterapiarühmas.

Kõrvaltoimete tabel

ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi ajal tekkida võivad kõrvaltoimed on kokku võetud allpool ja esitatud organsüsteemi klassi ning sageduskategooria alusel (tabel 3). Igas organsüsteemi klassis ja sageduskategoorias on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete sageduskategooriad on järgmised: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)**.

Tabel 3. Teatatud kõrvaltoimed ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi ajal kliinilises uuringus NAPOLI-1

MedDRA* organsüsteemi klass	Kõrvaltoime esinemissagedus**
Infektsioonid ja infestatsioonid	<i>Sage:</i> septiline šokk, sepsis, kopsupõletik, febrilne neutropeenia, gastroenteriit, oraalne kandidiaas <i>Aeg-ajalt:</i> biliaarne sepsis

MedDRA* organsüsteemi klass	Kõrvaltoime esinemissagedus**
Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Väga sage:</u> neutropeenia, leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia <u>Sage:</u> lümfopeenia
Immuunsüsteemi häired	<u>Aeg-ajalt:</u> <u>ülitundlikkus</u>
Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>Väga sage:</u> hüpokaleemia, hüpomagneseemia, dehüdratsioon, söögiisu langus <u>Sage:</u> hüpoglükeemia, hüponatreemia, hüpofosfateemia
Psühhiaatrilised häired	<u>Sage:</u> unetus
Närvisüsteemi häired	<u>Väga sage:</u> pearinglus <u>Sage:</u> kolinergiline sündroom, düsgeusia
Südame häired	<u>Sage:</u> hüpotensioon
Vaskulaarsed häired	<u>Sage:</u> kopsuemboolia, emboolia, süvaveenitromboos <u>Aeg-ajalt:</u> tromboos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<u>Sage:</u> düspnoe, düsfoonia <u>Aeg-ajalt:</u> hüpoksia
Seedetrakti häired	<u>Väga sage:</u> kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, stomatiit <u>Sage:</u> koliit, hemorroidid <u>Aeg-ajalt:</u> ösofagiit, proktiit
Maksa ja sapiteede häired	<u>Sage:</u> hüpoalbumineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Väga sage:</u> Alopeetsia <u>Aeg-ajalt:</u> makulopapuloosne lööve, küünte värvi muutus
Neerude ja kuseteede häired	<u>Sage:</u> äge neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>Väga sage:</u> pürekxia, perifeerne turse, limaskestade põletik, väsimus, asteenia <u>Sage:</u> infusiooniga seotud reaktsioon, turse
Uuringud	<u>Väga sage:</u> kaalulangus <u>Sage:</u> bilirubiini sisalduse suurenemine,alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine, rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu suurenemine

* MedDRA versioon 14.1

** Harvu juhte ei saa väikese valimi tõttu uuringu NAPOLI-1 alusel hinnata.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilises uuringus NAPOLI-1 täheldati järgmisi kõrvaltoimeid.

Müelosupressioon

Müelosupressioon (neutropeenia/leukopeenia, trombotsütopeenia ja aneemia) oli sagedam ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV ravirühmas võrreldes 5-FU/LV kontrollrühmaga.

Neutropeenia/leukopeenia

Neutropeenia/leukopeenia oli kõige olulisem täheldatud hematoloogiline toksilisus. 3. astme või raskem neutropeenia esines sagedamini ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV-ga ravitud patsientidel (27,4%) võrreldes 5-FU/LV-ga ravitud patsientidega (1,5%). Neutropeeniline palavik/sepsis tekkis sagedamini ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV kombinatsioonrühmas [4 patsiendil (3,4%)] võrreldes 5-FU/LV kontrollrühmaga [1 patsiendil (0,7%)].

Trombotsütopeenia

3. astme või raskem trombotsütopeenia esines 2,6% ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV-ga ravitud patsientidest ja 0% 5-FU/LV-ga ravitud patsientidest.

Aneemia

3. astme või raskem aneemia esines 10,3% ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV-ga ravitud patsientidest ja 6,7% 5-FU/LV-ga ravitud patsientidest.

Äge neerupuudulikkus

Täheldatud on neerupuudulikkuse ja ägeda neerupuudulikkuse teket, tavaliselt patsientidel, kelle vedelikumaht iivelduse/oksendamise ja/või kõhulahtisuse tagajärjel väheneb. Ägedast neerupuudulikkusest teatati 6 patsiendil 117-st (5,1%) ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV rühmas, 10 patsiendil 147-st (6,8%) ONIVYDE pegylated liposomal'i monoterapia rühmas ja 6 patsiendil 134-st (4,5%) 5-FU/LV rühmas.

Kõhulahtisus ja seotud kõrvaltoimed

Kõhulahtisus on väga sage kõrvaltoime, mis viib koliidi, iileuse, gastroenteriidi, väsimuse, dehüdratsiooni, kaalulanguse, neerutoksilisuse, hüponatreemia ja hüpokaleemiani. Tähtsusetud on neerupuudulikkuse ja ägeda neerupuudulikkuse teket, tavaliselt patsientidel, kelle vedelikumaht raske oksendamise ja/või kõhulahtisuse tagajärjel väheneb. Kliinilises uuringus esines 3. või 4. astme kõhulahtisus 15 patsiendil 117-st (12,8%), kes said ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-d. Hilistekkelise kõhulahtisusega patsientidel oli mediaanaeg hilistekkelise kõhulahtisuseni 8 päeva ONIVYDE pegylated liposomal'i eelmise annuse manustamiskorrast. Esineda võib varatekkeline kõhulahtisus, mis tekib tavaliselt \leq 24 tundi pärast annuse manustamist ja on tavaliselt mööduv. Varatekkelise kõhulahtisusega võivad kaasned ka kolinergilised sümptomid, mis võivad muu hulgas olla riniit, suurenenud süljeeritus, õhetus, diafoores, bradükardia, mioos ja hüperperistaltika, mis võib põhjustada kõhukrampe. Kliinilises uuringus esines varatekkeline kõhulahtisus 35 patsiendil (29,9%) ja kolinergilised sündmused 4 patsiendil (3,4%), kes said ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-d.

Lõpetage ONIVYDE pegylated liposomal'i andmine 2. kuni 4. astme kõhulahtisuse korral ja alustage kõhulahtisuse ravi. Pärast 1. astme kõhulahtisuse ravi jätkake ONIVYDE pegylated liposomal'i andmist vähendatud annusel (vt lõik 4.2).

Infusioonireaktsioon

Ägedast infusioonireaktsioonist teatati 8 patsiendil 117-st (6,8%) ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV rühmas, 3 patsiendil 147-st (2,0%) ONIVYDE pegylated liposomal'i monoterapia rühmas ja 8 patsiendil 134-st (6,0%) 5-FU/LV rühmas.

Teised erirühmad

Eakad patsiendid

Üldjoontes ei teatatud ühestki olulisest kliinilisest erinevusest ravimi ohutuses ning efektiivsuses \geq 65-aastaste ja $<$ 65-aastaste patsientide vahel, kuid uuringus NAPOLI-1 täheldati ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV-ga ravitud patsientide eakama rühma korral sagedasemat ravi katkestamist (14,8% vs 7,9%) ja mõnel juhul kõrvaltoimed ei lahenenud. 3. ja kõrgema astme ning tõsised erakorralist ravi vajavad kõrvaltoimed esinesid sagedamini $<$ 65-aastastel patsientidel (84,1% ja 50,8%) võrreldes \geq 65-aastaste patsientidega (68,5% ja 44,4%). Vastupidiselt esines tõsiseid kõrvaltoimeid, annuse edasilükkamist, annuse vähendamist ja ravi katkestamist sagedamini $>$ 75-aastastel patsientidel (n = 12), võrreldes \leq 75-aastaste patsientidega (n = 105), kes said ravi ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV-ga pankrease adenokartsinoomi uuringus.

Aasia päritolu populatsioonid

Valgenahaliste patsientidega võrreldes täheldati Aasia päritolu patsientidel väiksemat kõhulahtisuse esinemissagedust [14 valgenahalisel patsiendil 73-st (19,2%) oli ≥ 3 . astme kõhulahtisus ja 1 Aasia päritolu patsiendil 33-st (3,3%) oli ≥ 3 . astme kõhulahtisus], kuid suuremat neutropeenia esinemissagedust ja raskusastet. ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV-d saavatest patsientidest oli ≥ 3 . astme neutropeenia esinemissagedus suurem Aasia päritolu patsientidel [18/33 (55%)] võrreldes euroopiidse rassi esindajatega [13/73 (18%)]. Neutropeenilisest palavikust / neutropeenilisest sepsisest teatati 6% Aasia päritolu patsientidel võrreldes 1% euroopiidse rassi esindajatega. See on kooskõlas populatsiooni farmakokineetika analüüsiga, mis näitas Aasia päritolu patsientidel valgenahalistega võrreldes väiksemat ekspositsiooni irinotekaanile ja suuremat ekspositsiooni selle aktiivsele metaboliidile SN-38.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Iganädalase annustamisskeemi alusel manustatava mitteliposomaalse irinotekaani kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kelle seerumi kogubilirubiini algväärtus oli tagasihoidlikult suurenenud (1,0 kuni 2,0 mg/dl), oluliselt suurem tõenäosus 3. või 4. astme neutropeenia tekkeks esimese tsükli ajal võrreldes patsientidega, kelle bilirubiinitase oli alla 1,0 mg/dl.

Varasema Whipple'i operatsiooniga patsiendid

ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV hindamise kliinilises uuringus oli varasema Whipple'i operatsiooniga patsientidel suurem tõsiste infektsioonide tekkerisk pärast ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV-ga ravi [9/29 (30%)] võrreldes 11/88 (12,5%) patsiendiga, kellel polnud varasemalt Whipple'i operatsiooni tehtud.

UGT1A1 alleeliga patsiendid

Isikutel, kes on UGT1A1*28 alleeli suhtes 7/7 homosügootsed, on mitteliposomaalse irinotekaani manustamise järel suurem risk neutropeenia tekkeks. Nendel patsientidel [2/7 (28,6%)] oli ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV hindamise kliinilises uuringus ≥ 3 . astme neutropeenia esinemissagedus sarnane UGT1A1*28 alleeli suhtes mittehomosügootsete, ONIVYDE pegylated liposomal'i algannusena 70 mg/m² saanud patsientide [30/110 (27,3%)], omaga (vt lõik 5.1).

Alakaalulised patsiendid (kehamassiindeks < 18,5 kg/m²)

ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV hindamise kliinilises uuringus tekkis 5 alakaalulisel patsiendil 8-st 3. või 4. astme kõrvaltoime, mis oli enamasti müelosupressioon, samas kui 7 patsienti 8-st vajasis annuse muutmist, nagu annuse edasilükkamine, annuse vähendamine või manustamise katkestamine (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes manustati ONIVYDE pegylated liposomal'i annustes kuni 210 mg/m² eri tüüpi vähkidega patsientidele. Kõrvaltoimed neil patsientidel olid sarnased soovitusliku annuse ja annustamisskeemi korral teatatutega.

Mitteliposomaalse irinotekaaniga on teatatud üleannustamise juhtudest annustega, mis on kuni ligikaudu kaks korda suuremad irinotekaani soovituslikust terapeutilisest annusest, mis võib olla surmav. Kõige olulisemad teatatud kõrvaltoimed olid raske neutropeenia ja raske kõhulahtisus.

ONIVYDE pegylated liposomal üleannustamise vastu pole teadaolevat antidooti. Rakendada tuleb maksimaalset toetavat ravi, et vältida kõhulahtisusest tingitud dehüdratsiooni ja ravida võimalikke infektsioosseid tüsistusi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, teised kasvjavastased ained, ATC-kood: L01XX19

Toimemehhanism

ONIVYDE pegylated liposomal'i toimeaine on irinotekaan (topoisomeraas I inhibiitor), mis on kapseldatud lipiidseesse kahekihilisse vesiiklisse või liposoomi.

Irinotekaan on kamptotetsiini derivaat. Kamptotetsiinid toimivad ensüümi DNA topoisomeraas I spetsiifiliste inhibiitoritena. Irinotekaan ja selle aktiivne metaboliit SN-38 moodustavad pöörduvalt sidemeid topoisomeraas I-DNA kompleksiga ja indutseerivad üheaheelalisi DNA kahjustusi, mis blokeerivad DNA replikatsioonikahvli ja määravad tsütotoksilisuse. Irinotekaan metaboliseerub karboksüülesteraasi teel SN-38-ks. SN-38 on irinotekaanist ligikaudu 1000 korda tugevam topoisomeraas I inhibiitor, mis saadakse inimese ja näriliste kasvajate puhastatud rakuliinidest.

Farmakodünaamilised toimed

Loomudelites on näidatud, et ONIVYDE pegylated liposomal suurendab irinotekaani plasmakontsentratsiooni ja pikendab ekspositsiooni aktiivsele metaboliidile SN-38 kasvaja piirkonnas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

ONIVYDE pegylated liposomal'i ohutust ja efektiivsust uuriti rahvusvahelises randomiseeritud avatud kontrolliga kliinilises uuringus (NAPOLI-1), milles uuriti kaht raviskeemi pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsientidel, kellel oli dokumenteeritud haiguse progressioon pärast ravi gemtsitabiiniga või gemtsitabiini sisaldava raviskeemiga. Uuringu eesmärk oli hinnata ONIVYDE pegylated liposomal'i monoterapia või ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV kliinilist efektiivsust ja ohutust, võrreldes 5-FU/LV aktiivse kontrollrühmaga.

ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV rühma randomiseeritud patsiendid said ONIVYDE pegylated liposomal'i annuses 70 mg/m² intravenoosse infusioonina 90 minuti jooksul, millele järgnes LV 400 mg/m² intravenoosselt 30 minuti jooksul, millele järgnes 5-FU 2400 mg/m² intravenoosselt 46 tunni jooksul, manustatuna iga 2 nädala järel. UGT1A1*28 alleeli suhtes homosügootsetele patsientidele manustati väiksem ONIVYDE pegylated liposomal'i algannus (vt lõik 4.2). 5-FU/LV randomiseeritud patsiendid said leukovoriini 200 mg/m² intravenoosselt 30 minuti jooksul, millele järgnes 5-FU 2000 mg/m² intravenoosselt 24 tunni jooksul, manustatuna 6-nädalase tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval. ONIVYDE pegylated liposomal'i monoterapia rühma randomiseeritud patsiendid said 100 mg/m² intravenoosse infusioonina 90 minuti jooksul iga 3 nädala järel.

Pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsientide olulisimad kliinilised uuringus NAPOLI-1 osalemise sobivuskriteeriumid olid Karnofsky suutlikustest (*Karnofsky Performance Status* (KPS)) ≥ 70 , normaalne bilirubiini tase, transaminaasi tasemed $\leq 2,5$ korda normi ülempiirist või ≤ 5 korda normi ülempiirist maksametastaasidega patsientidel ning albumiini tase $\geq 3,0$ g/dl.

Kokku randomiseeriti 417 patsienti ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV rühma (N = 117), ONIVYDE pegylated liposomal'i monoterapia rühma (N = 151) ja 5-FU/LV rühma (N = 149). Patsientide demograafilised andmed ja haiguse näitajad uuringu alguses olid uuringurühmade vahel hästi tasakaalustatud.

Ravikavatsuslikus populatsioonis (kõik randomiseeritud patsiendid) oli mediaanvanus 63 aastat (vahemikus 31...87 aastat), 57% patsientidest olid meessoost, 61% patsientidest olid valgenahalised ja 33% patsientidest olid Aasia päritolu. Albumiini keskmine algväärtus oli 3,6 g/dl ja KPS-i algväärtus oli 90–100 55% patsientidest. Haiguse näitajad hõlmasid maksametastaase 68% patsientidel ja kopsu- ja kõhuõõsmetastaase 31% patsientidel; 12% patsientidest ei olnud varem saanud metastaasivastast ravi, 56% patsientidest olid varem saanud 1 skeemi järgi metastaasivastast ravi, 32% patsientidest olid varem saanud 2 või enama skeemi järgi metastaasivastast ravi.

Patsiendid said ravi kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elumus (*Overall Survival, OS*). Lisatulemusnäitajad olid muu hulgas progressioonivaba elumus (*Progression Free Survival, PFS*) ja objektiivne ravivastuse määr (*Objective Response Rate, ORR*). Tulemused on toodud tabelis 4. Üldist elumust on kujutatud joonisel 1.

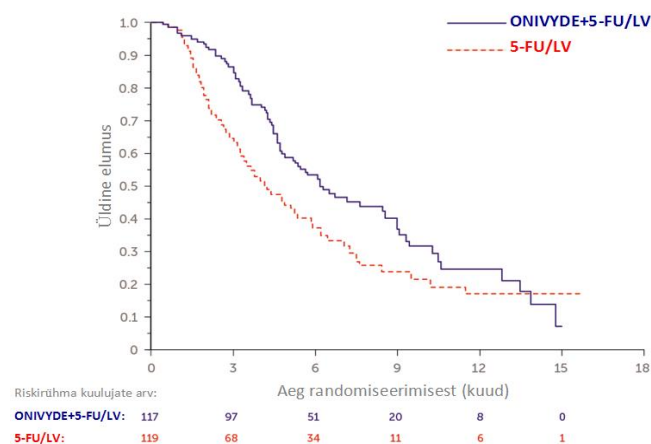
Tabel 4. Efektiivsuse tulemused kliinilisest uuringust NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Üldine elumus¹		
Surmajuhtude arv, n (%)	75 (64)	80 (67)
Üldise elumuse mediaan (kuud)	6,1	4,2
(95% CI)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Riskide suhe (95% CI) ³	0,67 (0,49-0,92)	
p-väärtus ⁴	0,0122	
Progressioonivaba elumus^{1,2}		
Surm või progressioon, n (%)	83 (71)	92 (77)
Progressioonivaba elumuse mediaan (kuud)	3,1	1,5
(95% CI)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Riskide suhe (95% CI) ³	0,56 (0,41-0,75)	
p-väärtus ⁴	0,0001	
Objektiivne ravivastuse määr²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
Määra 95% CI ⁵	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Määrade erinevus (95% CI) ⁵	15,4 (8,5; 22,3)	
p-väärtus ⁶	< 0,0001	

- 1 Mediaan on elumuse mediaanaja Kaplani-Meieri hinnang.
- 2 RECIST-i suuniste v 1.1 järgi
- 3 Coxi mudeli analüüs
- 4 Stratifitseerimata logaritmiline astaktest
- 5 Põhineb hinnangulisel normaalväärtusel
- 6 Fisheri täpne test

Lühendid: 5-FU/LV = 5-fluorouratsiil/leukovoriin; CI = usaldusvahemik

Joonis 1. Üldine elumus



Mitteliposomaalse irinotekaaniga varem kokku puutunud piiratud arvul patsientidel ei ole ONIVYDE pegylated liposomal'i eelist näidatud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ONIVYDE pegylated liposomal'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta pankrease adenokartsinoomi ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Irinotekaani kapseldumine liposoomidesse pikendab ringlusaega ja piirab jaotumist võrreldes mitteliposomaalse irinotekaaniga.

Kogu irinotekaan ja kogu SN-38 farmakokineetikat plasmas hinnati vähiga patsientidel, kes said ONIVYDE pegylated liposomal'i kas ainsa ravimina või osana kombinatsioonkemoterapiast annustes 50 ja 155 mg/m². Kogu irinotekaan ja SN-38 analüütide farmakokineetilised parameetrid pärast ONIVYDE pegylated liposomal'i 70 mg/m² manustamist on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Keskmise (± standardhälve) kogu irinotekaan ja kogu SN-38 kokkuvõte

Analüüt	Farmakokineetilised parameetrid	Ühik	ONIVYDE pegylated liposomal'i geomeetriline keskmine (95% CI) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Keskmine (SD) mitteliposomaalne-irinotekaan 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Kogu irinotekaan	AUC	h ng/ml	919 228 (845653...999204)	10529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28353	1492

Analüüt	Farmakokineetilised parameetrid	Ühik	ONIVYDE pegylated liposomal'i geomeetiline keskmine (95% CI) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Keskmine (SD) mitteliposomaalne-irinotekaan 125 mg/m ² (n = 99) ^c
			(27761...28958)	(452)
	Kliirens (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080...0,094)	13,0 (5,6)
	Maht (V)	l/m ²	2,6 (2,6...2,7)	138 (60,9)
	efektiivne t _{1/2}	h	20,8 (19,4...22,3)	6,07 (1,19)
Kogu SN-38	AUC	h ng/ml	341 (326...358)	267 (115)
	C _{max}	ng/ml	3,0 (2,9...3,1)	27,8 (11,6)
	efektiivne t _{1/2}	h	40,9 (39,8...42,0)	11,7 (4,29)

SD = standardhälve

AUC = plasmakontsentratsiooni kõvera alune pindala (ekstrapoleeritud lõpmatuseni ONIVYDE pegylated liposomal'i korral ja AUC_{24h}-ni mitteliposomaalse irinotekaani korral)

C_{max} = maksimaalne plasmakontsentratsioon

efektiivne t_{1/2} = efektiivsed poolväärtusajad

^a Väärtused on populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel hinnangulised.

^bN = 353 viitab kõigile populatsiooni farmakokineetika analüüsis osalejatele

^c Väärtused on hangitud avaldatud andmetest [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91]

Jaotumine

Liposomaalse irinotekaani otsene mõõtmine näitab, et 95% irinotekaanist jääb ringluse ajal liposoomidesse kapseldunuks. Mitteliposomaalse irinotekaani jaotusruumala on suur (138 l/m²). ONIVYDE pegylated liposomal'i 70 mg/m² jaotusruumala oli 2,6 l/m², mis viitab, et ONIVYDE pegylated liposomal'i jaotumine on suuresti piiratud vaskulaarse vedelikuruumiga. ONIVYDE pegylated liposomal'i seondumine plasmavalkudega on ebaoluline (< 0,44% kogu irinotekaanist ONIVYDE pegylated liposomal'is). Mitteliposomaalse irinotekaani seondumine plasmavalkudega on mõõdukas (30% kuni 68%) ja SN-38 seondub inimese plasmavalkudega tugevalt (ligikaudu 95%).

Biotransformatsioon

Liposoomikapslist vabanenud irinotekaani metaboolne rada on sarnane mitteliposomaalse irinotekaani korral teatatuga.

Irinotekaani metaboolset muundumist aktiivseks metaboliidiks SN-38 vahendavad karboksüülesterasaasi ensüümid. *In vitro* uuringud viitavad, et irinotekaan, SN-38 ja teine metaboliit aminopentaankarboksüülhape (APC) ei inhibeeri tsütokroom P-450 isosüüme. Järgmisena konjugeerub SN-38 peamiselt ensüümi UDP-glükuronosültransferaas 1A1 (UGT1A1) kaudu, moodustades glükurooni metaboliidi. UGT1A1 aktiivsus on väiksem ensüümi aktiivsust vähendavate geneetiliste polümorfismidega, näiteks UGT1A1*28 polümorfismiga inimestel. ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravitavate patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüsis, kus kasutati UGT1A1*28 genotüübi suhtes kontrollitud alamhulga tulemusi, mille korral kohandati analüüsi UGT1A1*28 alleeli suhtes homosügootsetele patsientidele manustatud väiksema annuse järgi, oli selle alleeli suhtes homosügootsetel patsientidel (N = 14) ja mittehomoosügootsetel patsientidel (N = 244) kogu SN-38 keskmine püsioleku kontsentratsioon vastavalt 1,06 ja 0,95 ng/ml.

Eritumine

ONIVYDE pegylated liposomal'i ja mitteliposomaalse irinotekaani jaotuvust inimestel ei ole veel täielikult kindlaks tehtud.

Mitteliposomaalse irinotekaani uriiniga eritumise määr on 11–20%, SN-38 korral < 1% ja SN-38 glükuroniidi korral 3%. Irinotekaani ja selle metaboliitide (SN-38 ja SN-38 glükuroniid) kumulatiivne sapiga ja uriiniga eritumise määr 48-tunnisel perioodil pärast mitte-liposomaalse irinotekaani manustamist kahele patsiendile oli vahemikus ligikaudu 25% (100 mg/m²) kuni 50% (300 mg/m²).

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole läbi viidud spetsiaalset farmakokineetika uuringut. Populatsiooni farmakokineetika analüüsil ei olnud kergel kuni mõõdukal neerupuudulikkusel mõju kogu SN-38 ekspositsioonile pärast kehapindala (BSA) suhtes kohandamist. Analüüs hõlmas 68 patsienti mõõduka (CLcr 30–59 ml/min) ja 147 patsienti kerge (CLcr 60–89 ml/min) neerupuudulikkusega ning 135 patsienti normaalse neerufunktsiooniga (CLcr > 90 ml/min). Raske neerupuudulikkusega (CLcr < 30 ml/min) patsientide kohta ei olnud piisavalt andmeid, et hinnata neerupuudulikkuse mõju farmakokineetikale (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusega patsientidel ei ole läbi viidud spetsiaalset farmakokineetika uuringut. Populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli patsientide, kelle kogu bilirubiini kontsentratsioonide algväärtused olid 1...2 mg/dl (n = 19), kogu SN-38 püsioleku kontsentratsioonid keskmised ja suurenesid 37% võrra (vastavalt 0,98 [95% CI: 0,94...1,02] ning 1,29 [95% CI: 1,11...1,5] ng/ml) võrreldes patsientidega, kelle bilirubiini kontsentratsioonide algväärtused olid < 1 mg/dl (n = 329); ALAT/ASAT suurenenud kontsentratsioon siiski ei mõjutanud kogu SN-38 kontsentratsiooni. Normi ülempiiri üle 2 korra ületava kogubilirubiiniga patsientide kohta pole andmeid saadaval.

Teised erirühmad

Vanus ja sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüs 28–87-aastastel patsientidel, kellest 11% olid ≥ 75-aastased, viitab, et vanusel ei ole kliiniliselt olulist mõju irinotekaani ja SN-38 ekspositsioonile. 196 meessoost ja 157 naissoost patsiendil tehtud populatsiooni farmakokineetika analüüs viitab sellele, et sool ei ole kliiniliselt olulist mõju irinotekaani ning SN-38 ekspositsioonile pärast kehapindala (BSA) suhtes kohandamist.

Rahvuskuluvus

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs viitab, et Aasia päritolu patsientidel oli kogu irinotekaani keskmine püsioleku kontsentratsioon 56% võrra väiksem (vastavalt 3,93 [95% CI: 3,68–4,2] ja 1,74 [95% CI: 1,58–1,93] mg/l) ja kogu SN-38 keskmine püsioleku kontsentratsioon 8% võrra suurem (vastavalt 0,97 [95% CI: 0,92–1,03] ja 1,05 [95% CI: 0,98–1,11] ng/ml) kui valgenahalistel.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

353 patsiendi ühendanalüüsis oli kõrgem plasma SN-38 C_{max} suurema tõenäosusega seotud neutropeenia tekkega ja kõrgem plasma kogu irinotekaani C_{max} suurema tõenäosusega seotud kõhulahtisuse tekkega.

ONIVYDE pegylated liposomal'i efektiivsust näitavas kliinilises uuringus oli kogu irinotekaani ja SN-38 kõrgem plasmakontsentratsioon ONIVYDE pegylated liposomal'i+5-FU/LV ravirühma patsientidel seotud pikema üldise elumuse (OS) ja progressioonivaba elumuse (PFS) ning suurema objektiivse ravivastuse määraga (ORR).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse ja korduvtoksilisuse uuringutes hiirtel, rottidel ja koertel olid toksilisuse sihtorganid seedetrakt ning hematoloogiline süsteem. Toimete raskusaste oli annusega seotud ja toimed olid pöörduvad. Tase, mille juures rottidel ja koertel ei ilmnenud kõrvaltoimeid (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) pärast ONIVYDE pegylated liposomal'i 90-minutilist intravenoosset infusiooni kord iga 3 nädala järel 18 nädala jooksul, oli 155 mg/m².

Koertel tehtud ohutuse farmakokineetilistes uuringutes ei olnud ONIVYDE pegylated liposomal'i mõju kardiovaskulaarsetele, hemodünaamilistele, elektrokardiograafilistele ega respiratoorsetele parameetritele annustes kuni 18 mg/kg või 360 mg/m². Rottidel tehtud korduvate annuste toksilisuse uuringutes ei täheldatud kesknärvisüsteemi toksilisusele viitavaid leide.

Genotoksilisus ja kantserogeenne potentsiaal

Genotoksilisuse uuringuid ONIVYDE pegylated liposomal'iga pole teostatud. Mitteliposomaalne irinotekaan ja SN-38 olid genotoksilised *in vitro* kromosomaalse aberratsiooni testis CHO-rakkudel ja *in vivo* mikrotoomade testis hiirtel. Teistes irinotekaani uuringutes ei ole neil aga Ames testi alusel mutageenset potentsiaali olnud.

Kantserogeensuse uuringuid ONIVYDE pegylated liposomal'iga pole teostatud. Mitteliposomaalse irinotekaani korral ei teatatud 13 nädala jooksul kord nädalas maksimaalse annusega 150 mg/m² ravitud rottidel 91 ravijärgse nädala jooksul ühestki raviga seotud kasvajast. Neis tingimustes oli annus olulises lineaarses seoses emakasarve endomeetriumi stromaalsete polüüpide ja endomeetriumi stromaalsete sarkoomide kombineeritud esinemissagedusega. Toimemehhanismi tõttu peetakse irinotekaani potentsiaalseks kantserogeeniks.

Reproduktiivne toksilisus

Reproduktiivsuse ja arengutoksilisuse uuringuid ONIVYDE pegylated liposomal'iga pole teostatud. Mitteliposomaalne irinotekaan oli rottidel ja küülikutel inimese terapeutilisest vahemikust väiksematel annustel teratogeenne. Rottidel täheldati fertiilsuse langust ravitud loomade poegadel, kellel esines väliseid väärandeid. Fertiilsuse langust ei täheldatud morfoloogiliselt normaalsetel poegadel. Tiinetel rottidel vähenes platsenta kaal ja loodete eluvõimelisus ning suurenesid poegade käitumishälbed.

Mitteliposomaalne irinotekaan tekitas isasloomade reproduktiivselundite atroofiat nii rottidel kui ka koertel pärast mitu korda ööpäevas vastavalt 20 mg/kg ja 0,4 mg/kg suuruse annuse manustamist. Need toimed olid pärast ravi lõpetamist taaspöörduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Liposoomi moodustavad lipiidid

1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)

Kolesterool

N-(karbonüül-metoksüpolüetüleenglükool-2000)-1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfoetanoolamiin (MPEG-2000-DSPE)

Muud abiained

Sahharoosoktasulfaat

2-[4-(2-hüdroksüetüül)piperasiin-1-üül] etaansulfoonhape (HEPES-puhver)

Naatiumkloriid

Süstevesi

6.2 Sobimatus

ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Pärast lahjendamist

Infusioonidispersiooni kasutusaegne keemilis- füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril 15–25 °C või kuni 24 tunni jooksul külmkapis (2–8 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml kontsentraati sisaldav I tüüpi klaasviaal halli klorobutüülkorgi ja alumiiniumümbrisega ning eemaldatava kattega.

Igas pakendis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ONIVYDE pegylated liposomal on tsütotoksiline ravimpreparaat ja selle käsitlemisel tuleb olla ettevaatlik. ONIVYDE pegylated liposomal'i käsitlemise ja manustamise ajal soovitatakse kasutada kaitsekindaid, -prille ja -riietust. Dispersiooni kokkupuutel nahaga tuleb nahka viivitamatult ja põhjalikult pesta seebi ning veega. Dispersiooni kokkupuutel limaskestadega tuleb limaskesti põhjalikult veega loputada. Rasedad töötajad ei tohi ravimpreparaadi tsütotoksilisuse tõttu ONIVYDE pegylated liposomal'i käsitseda.

Dispersiooni ettevalmistamine ja manustamine

ONIVYDE pegylated liposomal tarnitakse steriilse liposomaalse dispersioonina kontsentratsiooniga 4,3 mg/ml ja seda tuleb enne manustamist lahjendada. Lahjendage 5% glükoosi süstelahusega või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et valmistada ette sobiva annusega 500 ml lõpliku mahuni lahjendatud ONIVYDE pegylated liposomal'i dispersioon. Segage lahjendatud dispersiooni ettevaatlikult ümber pöörates. Lahjendatud dispersioon on läbipaistev kuni kergelt valge kuni kergelt küütlej ja selles ei ole nähtavaid osakesi.

ONIVYDE pegylated liposomal'i tuleb manustada enne LV-d ja seejärel 5-FU-d. ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi manustada boolussüstina ega lahjendamata dispersioonina.

Infusiooni ettevalmistamisel tuleb järgida aseptilist tehnikat. ONIVYDE pegylated liposomal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Tuleb olla hoolikas, et vältida ekstravasatsiooni, samuti tuleb infusioonikohta jälgida põletiku sümptomite ilmnemise suhtes. Ekstravasatsiooni korral soovitatakse piirkonda loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse ja/või steriilse veega ning asetada piirkonnale jääd.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1130/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14 oktoober 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

08.2020

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Prantsusmaa

B HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml infusioonidispersiooni kontsentraat
irinotekaan

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 10 ml viaal kontsentraati sisaldab 43 mg irinotekaani (irinotekaansahharosofaadi soolana
pegüleeritud liposomaalses ravimvormis).

3. ABIAINED

Abiained
DSPC
Kolesterool
MPEG-2000-DSPE
Sahharoosoktasulfaat
HEPES-puhver
Naatriumkloriid
Süstevesi
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersiooni kontsentraat.
43 mg / 10 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

onivyde pegüleeritud liposomaalne (irinotekaan) ei ole ekvivalentne mitteliposomaalsete irinotekaani
ravimvormidega. Neid ei tohi üksteisega asendada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Tsütotoksiline: käsitseda ettevaatlikult ja hävitamisel järgida erinõudeid.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1130/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml infusioonidispersiooni kontsentraat
irinotekaan
Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

43 mg / 10 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml infusioonidispersiooni kontsentraat irinotekaan

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ONIVYDE pegylated liposomal ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutamist
3. Kuidas ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ONIVYDE pegylated liposomal'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ONIVYDE pegylated liposomal ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on ONIVYDE pegylated liposomal ja kuidas see toimib

ONIVYDE pegylated liposomal on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainet irinotekaani. See toimeaine asub väikestes lipiidi(rasva)osakestes, mida nimetatakse liposoomideks.

Irinotekaan kuulub vähiravimite rühma nimega topoisomeraasi inhibiitorid. See blokeerib ensüümi nimega topoisomeraas I, mis osaleb rakkude DNA jagunemisel. See takistab vähirakkude paljunemist ja kasvamist ning põhjustab lõpuks vähirakkude surma.

Eeldatakse, et need liposoomid kogunevad kasvajas ja vabastavad ravimit pikema aja jooksul, võimaldades ravimil niimoodi kauem toimida.

Milleks ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutatakse

ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutatakse pankrease metastaatilise vähiga (pankreasevähk, mis on juba levinud muudesse kehapiirkondadesse) täiskasvanud patsientidel, kelle varasem vähiraviskeem sisaldas ravimit nimega gemtsitabiin. ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutatakse koos teiste vähiravimite 5-fluorouratsiili ja leukovoriiniga.

Kui teil on mis tahes küsimusi ONIVYDE pegylated liposomal'i toimimise või selle kohta, miks see ravim teile määratud on, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutamist

Järgige hoolikalt kõiki arsti juhiseid. Arsti juhised võivad erineda selles infolehes toodud üldisest teabest.

ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi kasutada

- kui teil on anamneesis raske allergia irinotekaani või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes;
- kui imetate last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ONIVYDE pegylated liposomal'i võtmist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi olnud mis tahes maksaprobleeme või ikterust;
- kui teil on kunagi olnud kopsuhaigust või kui olete kunagi saanud ravimeid (kolooniaid stimuleerivaid faktoreid) vererakkude arvu suurendamiseks või saanud kiiritusravi;
- kui võtate muid ravimeid (vt lõiku „Muud ravimid ja ONIVYDE pegylated liposomal“);
- kui plaanite lasta end vaktsineerida, kuna paljusid vaktsiine ei tohi kemoterapia ajal manustada;
- kui olete naatriumi tarbimist piiraval dieedil, kuna see ravim sisaldab naatriumi.

ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi ajal teatage viivitamatult oma arstile või meditsiiniõele:

- kui teil tekib äkitselt hingeldus, õhetus, peavalu, nahalööve või nõgestõbi (sügelev lööve äkitselt tekkinud punaste kupladega nahal), sügelus, silmade ümbruse turse, pigistustunne rindkeres või kõris infusiooni ajal või vahetult pärast infusiooni;
- kui teil tekib palavik, külmavärinad või muud infektsiooni sümptomid;
- kui teil tekib sageda vedela roojamisega kõhulahtisus, mida 12...24-tunnise raviga kontrolli alla ei õnnestu saada (vt teavet altpoolt);
- kui teil tekib hingeldus või köha
- kui teil tekivad verehüüvete nähud ja sümptomid nagu äkiline valu ja turse jalgas või käes, äkki tekkiv kõhahoog, valu rinnus või hingamisraskused.

Mida teha kõhulahtisuse korral

Kohe pärast esimese vedela väljaheite täheldamist alustage suure koguse rehüdreerivate vedelike (nt vee, soodavee, gaseeritud jookide, supi) tarbimist, et vältida organismi liigset vedeliku- ja soolakadu. Pöörduge viivitamatult oma arsti poole, kes määrab teile sobiva ravi. Arst võib anda teile ravi koduseks alustamiseks loperamiidi sisaldavat ravimit, kuid seda ei tohi üle 48 tunni järjest kasutada. Kui vedel väljaheide püsib, võtke ühendust arstiga.

Vereanalüüsid ja meditsiinilised uuringud

Enne ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi alustamist teeb arst teile kõige paremini sobiva algannuse leidmiseks vereanalüüse (või muid meditsiinilisi uuringuid). Ravi ajal peab vereanalüüse (või muid uuringuid) veel tegema, et arst saaks teie vererakkude taset jälgida ja teie ravivastust hinnata. Arstil võib osutada vajalikuks ka annuse kohandamine või ravi katkestamine.

Lapsed ja noorukid

ONIVYDE pegylated liposomal'i ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja ONIVYDE pegylated liposomal

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti oluline on arstile öelda, kui teile on varem mis tahes kujul antud irinotekaani. ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi kasutada teiste irinotekaani sisaldavate ravimite asemel, kuna liposoomidesse kapseldunult toimib see vaba vormiga võrreldes erinevalt.

Lisaks on eriti oluline öelda oma arstile, kui võtate ka mis tahes järgmisi ravimeid, kuna need vähendavad irinotekaani kättesaadavust organismis:

- fenütoiin, fenobarbitaal või karbamasepiin (kasutatakse krampide (epilepsia) ja kukkumiste raviks);
- rifampitsiin ja rifabutiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks);
- naistepuna (ravimtaim, mida kasutatakse depressiooni ja meeleolu languse raviks);
- kuna ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi teile koos nimetatud ravimitega manustada.

Eriti oluline on öelda oma arstile, kui võtate ka mis tahes järgmisi ravimeid, kuna need suurendavad irinotekaani kättesaadavust organismis:

- ketokonasool, itrakonasool või vorikonasool (kasutatakse seeninfektsioonide raviks);
- klaritromütsiin (antibiootikum, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks);
- indinaviir, lopinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, atasanaviir (HIV-infektsiooni vastased ravimid);
- regorafeniib (kasutatakse teatud tüüpi vähi raviks);
- telapreviir (maksahaiguse C-hepatiidi ravim);
- nefasodoon (kasutatakse depressiooni ja meeleolu languse raviks);
- gemfibrosiil (kasutatakse vere suure rasvasisalduse (hüperlipideemia) raviks).

ONIVYDE pegylated liposomal koos toidu ja joogiga

Ärge sööge ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi ajal griipe ega jooge greibimahla, kuna see võib suurendada ONIVYDE pegylated liposomal'i toimeaine kättesaadavust organismis.

Rasedus ja imetamine

Raseduse ajal ei tohi teile ONIVYDE pegylated liposomal'i manustada, kuna see võib loodet kahjustada. Teavitage oma arsti, kui olete rase või arvate, et võite olla rase. Kui kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga. Kui teile antakse ONIVYDE pegylated liposomal'i, tohite rinnaga toita alles üks kuu pärast viimase annuse võtmist.

Ravi ajal ONIVYDE pegylated liposomal'iga ja ühe kuu jooksul pärast ravi peate valima omale sobiva efektiivse rasestumisvastase meetodi, et vältida selle ajaperioodi ajal rasestumist. Mehed peavad ONIVYDE pegylated liposomal'iga ravi ajal ja 4 kuud pärast ravi kasutama kondome.

Teatage oma arstile, kui imetate last. Imetamise ajal ei tohi teile ONIVYDE pegylated liposomal'i manustada, kuna see võib lapsele kahjulik olla.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ONIVYDE pegylated liposomal võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet (kuna ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutamise ajal võib tekkida unisus, peapööritus ja väsimus). Kui tunnete unisust, peapööritust või väsimust, peate vältima autojuhtimist, masinatega töötamist ja muid täit tähelepanu nõudvaid tegevusi.

ONIVYDE pegylated liposomal sisaldab naatriumi.

Üks milliliiter seda ravimit sisaldab 0,144 mmol (3,31 mg) naatriumi – arvestage sellega, kui olete naatriumi tarbimist piiraval dieedil.

3. Kuidas ONIVYDE pegylated liposomal'i kasutada

ONIVYDE pegylated liposomal'i tohivad manustada ainult vähivastaste ravimite manustamise vallas koolitatud tervishoiutöötajad.

Järgige hoolikalt kõiki arsti või meditsiiniõe antud juhiseid.

Teie arst otsustab, millist annust saama hakkate.

ONIVYDE pegylated liposomal'i manustatakse tilkinfusioonina veeni, manustamiseks kulub üldjuhul vähemalt 90 minutit ja ravim manustatakse ühe annusena.

Pärast ONIVYDE pegylated liposomal'i saamist manustatakse teile veel kaht ravimit – leukovoriini ja 5-fluorouratsiili.

Ravi korratakse iga kahe nädala järel.

Teatud juhtudel võivad olla vajalikud väiksemad annused või pikemad annustamisintervallid.

Te võite saada eelravi iivelduse ja oksendamise vastu. Kui teil on varasematel ONIVYDE pegylated liposomal'i ravikordadel tekkinud higistamine, kõhukrambid ja liigne süljeeritus koos varatekkelise sageda ja vedela kõhulahtisusega, võidakse teile enne ONIVYDE pegylated liposomal'i manustada muid ravimeid, et selliseid sümptomeid järgmiste ravitsüklike ajal ära hoida või vähendada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Oluline on olla teadlik sellest, millised need kõrvaltoimed olla võivad.

Arst võib teile kõrvaltoimete raviks määrata ka muid ravimeid.

Kui täheldate midagi järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, rääkige viivitamatult oma arsti või meditsiiniõega:

- äkitselt tekkiv hingeldus, õhetus, iiveldus, peavalu, nahalööve või nõgestõbi (sügelev lööve äkitselt tekkinud punaste kupladega nahal), sügelus, silmade ümbruse turse, pigistustunne rindkeres või kõris infusiooni ajal või vahetult pärast infusiooni (kuna vajalik võib olla infusiooni lõpetamine ja teie kõrvaltoimete ravimine või jälgimine);
- palavik, külmavärinad ja infektsiooni sümptomid (kuna need võivad vajada viivitamatut ravi);
- püsiv raskekujuline kõhulahtisus (vedel roe ja sagedane roojamine) – vt lõik 2.

Tekkida võivad järgmised kõrvaltoimed.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Valgete vereliblede madal tase (neutropeenia ja leukopeenia), punaste vereliblede madal tase (aneemia)
- Vereliistakute madal tase (trombotsütopeenia)
- Kõhulahtisus (pehme või vedel roe ja sagedane roojamine)
- Iiveldus ja oksendamine
- Kõhu- või kõhupiirkonna valu
- Valu suus
- Kaalulangus
- Söögiisu kadumine
- Kehavedelike kadu (dehüdratsioon)
- Soolade (elektrolüütide) madal tase (nt kaalium, magneesium)
- Ebatavaline juuste väljalangemine
- Väsimus
- Pearinglus
- Turse ja vedelike kogunemine pehmetesse kudedesse (perifeerne ödeem)
- Seedetrakti limaskesta valu ja turse (limaskestapõletik)
- Palavik
- Üldine nõrkus

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Kül mavärinad
- Infektsioonid, näiteks suupiirkonna seeninfektsioonid (suukandidiaas), palavik koos valgete vereliblede madala tasemega (palavikuga neutropeenia), ravimi veeni manustamisega seotud infektsioonid
- Mao ja soole põletik (gastroenteriit)
- Infektsioonist tingitud organismi süsteemne põletikureaktsioon (sepsis)
- Kogu keha põletiku potentsiaalselt eluohtlik tüsistus (septiline šokk)
- Kopsupõletik (pneumoonia)
- Immuunsüsteemi suhtes olulise valgete vereliblede alamtüübi, lümfotsüütide, madal tase (lümfopenia)
- Teatud soolade (elektrolüütide) taseme langus (nt fosfaat, naatrium)
- Madal veresuhkru tase (hüpo glükeemia)
- Unetus
- Halb maitse suus
- Kolinergiline sündroom, millega kaasnevad higistamine, süljeeritus ja kõhukrambid
- Madal vererõhk (hüpotensioon)
- Verehüübe teke süvaveenis (süvaveenitromboos) või kopsude peamiste arterite või nende harude ummistumine (kopsuemboolia) või verehüübest tingitud ummistus mujal vereringes (emboolia)
- Häälepuue, kähe hääl või liigne hingeldus
- Õhupuudus
- Soolepõletik
- Hemorroidid
- Maksaensüümide (alaniini aminotransferaasi või aspartaadi aminotransferaasi) sisalduse suurenemine laboratoorsetes vereanalüüsides
- Bilirubiini (oranžikaskollane pigment, punaste vereliblede tavapärase lagunemise jääkprodukt) taseme suurenemine muudes maksafunktsiooniga seotud laboratoorsetes analüüsides
- Teatud vere hüübimissüsteemi talitlusega seotud laboratoorsete mõõteväärtuste suurenemine (rahvusvahelise normitud suhte suurenemine)
- Ebatavaliselt madal albumiini (organismi olulisimaid valke) tase veres
- Äkitselt tekkivad probleemid neerude talitlusega, mis võivad viia neerutalitluse kiire languse või neerupuudulikkuseni
- Ebatavaline reaktsioon infusioonile, mis põhjustab sümptomeid, nagu hingeldust, õhetust, peavalu või pitsitustunnet rinnus või kõris
- Ebatavaline vedelike kogunemine, mis põhjustab mõjutatud kudede turset (ödeemi)

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Organismi süsteemne põletik, mida põhjustab sapipõie ja sapiteede põletik (biliaarne sepsis)
- Allergiline reaktsioon ONIVYDE pegylated liposomal'i (toimeaine või abiainete) suhtes
- Hapniku keha kudedele kättesaadavuse langus
- Söögitorupõletik
- Verehüübe teke või olemasolu veresoones – veen või arter (tromboos)
- Pärasoole (jämesoole lõpposa) limaskesta põletik
- Teatud tüüpi lööve, mida iseloomustab nahapinnaga samale tasemele jääv punane ala, mis on kaetud nahapinnast kõrgemate kupladega (makulopapuloosne lööve)
- Küüneplaadi värvi muutus

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada www.ravimiamet.ee kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ONIVYDE pegylated liposomal'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „Kõlblik kuni:”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Pärast kontsentradi 5% glükoosi või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega infusiooniks lahjendamist tuleb dispersioon ära kasutada võimalikult kiiresti, kuid seda võib säilitada toatemperatuuril (15–25 °C) kuni 6 tundi. Lahjendatud infusioonidispersiooni võib enne kasutamist hoida külmkapis (2–8 °C) kuni 24 tundi. Seda tuleb hoida valguse eest kaitstult ja seda ei tohi lasta külmuda.

Ärge visake seda ravimit kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ONIVYDE pegylated liposomal sisaldab

- Toimeaine on irinotekaan. Üks 10 ml viaal kontsentradi sisaldab 43 mg irinotekaani (irinotekaansahharosoktasulfaadi soolana pegüleeritud liposomaalses ravimvormis).
- Teised koostisosad on: 1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC); kolesterool, N-(karbonüül-metoksüpolüetüleenglükool-2000)-1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfoetanoolamiin (MPEG-2000-DSPE); sahharosoktasulfaat; 2-[4-(2-hüdroksüetüül)piperasiin-1-üül]etaansulfoonhape (HEPES-puhver); naatriumkloriid ja süstevesi. ONIVYDE pegylated liposomal sisaldab naatriumi, kui olete naatriumi tarbimist piiraval dieedil vt lõiku 2.

Kuidas ONIVYDE pegylated liposomal välja näeb ja pakendi sisu

ONIVYDE pegylated liposomal'i tarnitakse valge kuni kollaka läbipaistmatu isotoonilise liposomaalse dispersioonina klaasviaalis.

Iga pakend sisaldab üht viaali 10 ml kontsentradi.

Müügiloa hoidja

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

Tootja

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
S.A. Servier Benelux N.V.

Lietuva
UAB “SERVIER PHARMA”

Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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: +370 (5) 2 63 86 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: + 4 021 528 52 80

Slovenija

Servier 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

Infoleht on viimati uuendatud 08.2020

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

ONIVYDE pegylated liposomal'i ettevalmistamine ja manustamine

- ONIVYDE pegylated liposomal tarnitakse steriilse liposomaalse dispersioonina kontsentratsiooniga 4,3 mg/ml ja seda tuleb enne manustamist lahjendada. Lahjendage 5% glükoosi või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et valmistada ette sobiva annusega 500 ml lõpliku mahuni lahjendatud ONIVYDE pegylated liposomal'i dispersioon. Segage lahjendatud dispersiooni ettevaatlikult ümber pöörates.
- ONIVYDE pegylated liposomal'i tuleb manustada enne leukovoriini ja seejärel 5-fluorouratsiili. ONIVYDE pegylated liposomal'i ei tohi manustada boolussüstina ega lahjendamata dispersioonina.
- Infusiooni ettevalmistamisel tuleb järgida aseptilist tehnikat. ONIVYDE pegylated liposomal on ainult ühekordseks kasutamiseks.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleks lahjendatud ravimpreparaati kasutada võimalikult kiiresti. Lahjendatud infusioonidispersiooni võib enne kasutamist säilitada toatemperatuuril (15–25 °C) kuni 6 tundi või külmkapis (2–8 °C) kuni 24 tundi. Seda tuleb hoida valguse eest kaitstult ja seda ei tohi lasta külmda.
- Tuleb olla hoolikas, et vältida ekstravasatsiooni, samuti tuleb infusioonikohta jälgida põletiku sümptomite ilmnemise suhtes. Ekstravasatsiooni korral soovitatakse piirkonda loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse ja/või steriilse veega ning asetada piirkonnale jääd.

ONIVYDE pegylated liposomal käsitlemine ja kõrvaldamine

- ONIVYDE pegylated liposomal on tsütotoksiline ravimpreparaat ja selle käsitlemisel tuleb olla ettevaatlik. ONIVYDE pegylated liposomal'i käsitlemise ja manustamise ajal soovitatakse kasutada kaitsekindaid, -prille ja -riietust. Dispersiooni kokkupuutel nahaga tuleb nahka viivitamatult ja põhjalikult pesta seebi ning veega. Dispersiooni kokkupuutel limaskestadega tuleb limaskesti põhjalikult veega loputada. Rasedad töötajad ei tohi ravimpreparaadi tsütotoksilisuse tõttu ONIVYDE pegylated liposomal'i käsitseda.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.