

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

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

### Έκδοχο με γνωστή δράση

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

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

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος, σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) και λευκοβορίνη (LV), σε ενήλικες ασθενείς που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη μετά από θεραπεία με βάση τη γεμισιταβίνη.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Το ONIVYDE pegylated liposomal (ιρινοτεκάνη) δεν είναι ισοδύναμο με τα μη λιποσωμιακά σκεύασμα ιρινοτεκάνης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλάξ.

### Δοσολογία

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

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

### Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

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

### Προσαρμογές δοσολογίας

Όλες οι τροποποιήσεις της δόσης θα πρέπει να βασίζονται στη χειρότερη προηγούμενη τοξικότητα. Η δόση της LV δεν χρειάζεται προσαρμογή. Για τοξικότητες βαθμού 1 και 2, δεν συνιστάται καμία τροποποίηση της δόσης. Προσαρμογές της δόσης, όπως συνοψίζονται στον πίνακα 1 και στον πίνακα 2, συνιστώνται για την αντιμετώπιση τοξικοτήτων βαθμού 3 ή 4 που σχετίζονται με το ONIVYDE pegylated liposomal.

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

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

**Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσεων για ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, για τοξικότητες βαθμού 3-4, για ασθενείς που δεν είναι ομόζυγοι για το UGT1A1\*28**

<b>Βαθμός τοξικότητας (τιμή) κατά NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>Προσαρμογή των ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (για ασθενείς που δεν είναι ομόζυγοι για το UGT1A1*28)</b>	
<b>Αιματολογικές τοξικότητες</b>		
<b><u>Ουδετεροπενία</u></b>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων να είναι $\geq 1.500$ κύτταρα/mm <sup>3</sup>	
<b>Βαθμού 3 ή βαθμού 4 (&lt; 1.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) ή ουδετεροπενικός πυρετός</b>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα 50 mg/m <sup>2</sup> Μείωση της δόσης της 5-FU κατά 25% (1.800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Δεύτερη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα 43 mg/m <sup>2</sup> Μείωση της δόσης της 5-FU κατά ακόμη 25% (1.350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Τρίτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας
<b><u>Θρομβοπενία</u></b> <b><u>Λευκοπενία</u></b>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι ο αριθμός αιμοπεταλίων να είναι $\geq 100.000$ αιμοπετάλια/mm <sup>3</sup> Οι τροποποιήσεις της δόσης για λευκοπενία και θρομβοπενία βασίζονται στη βαθμολόγηση της τοξικότητας κατά NCI CTCAE και είναι οι ίδιες με αυτές που συνιστώνται για την ουδετεροπενία παραπάνω.	
<b>Μη αιματολογικές τοξικότητες<sup>2</sup></b>		
<b><u>Διάρροια</u></b>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι να υποχωρήσει η διάρροια σε βαθμό $\leq 1$ (2-3 κενώσεις/ημέρα περισσότερες από τη συχνότητα κενώσεων πριν από τη θεραπεία).	

<b>Βαθμός τοξικότητας (τιμή) κατά NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>Προσαρμογή των ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (για ασθενείς που δεν είναι ομόζυγοι για το UGT1A1*28)</b>	
<b>Βαθμού 2</b>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι να υποχωρήσει η διάρροια σε βαθμό $\leq 1$ (2-3 κενώσεις/ημέρα περισσότερες από τη συχνότητα κενώσεων πριν από τη θεραπεία).	
<b>Βαθμού 3 ή 4</b>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα 50 mg/m <sup>2</sup> Μείωση της δόσης της 5-FU κατά 25% (1.800 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Δεύτερη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα 43 mg/m <sup>2</sup> Μείωση της δόσης της 5-FU κατά ακόμη 25% (1.350 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Τρίτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας
<b>Ναυτία/έμετος</b>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι να υποχωρήσει η ναυτία/ο έμετος σε βαθμό $\leq 1$ ή στο βαθμό που ήταν κατά την αρχική αξιολόγηση	
<b>Βαθμού 3 ή 4 (παρά την αντιεμετική θεραπεία)</b>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Βελτιστοποίηση της αντιεμετικής θεραπείας Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα 50 mg/m <sup>2</sup>
	<b>Δεύτερη εμφάνιση</b>	Βελτιστοποίηση της αντιεμετικής θεραπείας Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα 43 mg/m <sup>2</sup>
	<b>Τρίτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας
<b>Ηπατική, νεφρική, αναπνευστική ή άλλη<sup>2</sup> τοξικότητα Βαθμού 3 ή 4</b>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι να υποχωρήσει η ανεπιθύμητη ενέργεια σε βαθμό $\leq 1$	
	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα 50 mg/m <sup>2</sup> Μείωση της δόσης της 5-FU κατά 25% (1.800 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Δεύτερη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα 43 mg/m <sup>2</sup> Μείωση της δόσης της 5-FU κατά ακόμη 25% (1.350 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Τρίτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας
<b>Αναφυλακτική αντίδραση</b>	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας

<sup>1</sup> NCI CTCAE v 4.0 = Κοινά κριτήρια ορολογίας του εθνικού αντικαρκινικού ινστιτούτου για ανεπιθύμητες ενέργειες, έκδοση 4.0

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

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

<b>Βαθμός τοξικότητας (τιμή) κατά NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>Προσαρμογή των ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (για ασθενείς που είναι ομόζυγοι για το UGT1A1*28 χωρίς προηγούμενη αύξηση<sup>3</sup> στα 70 mg/m<sup>2</sup>)</b>	
<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>2</sup> βαθμού 3 ή 4</b>	Δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέος κύκλος θεραπείας μέχρι να υποχωρήσει η ανεπιθύμητη ενέργεια σε βαθμό ≤ 1	
	<b>Πρώτη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα 43 mg/m <sup>2</sup> Τροποποίηση της δόσης της 5-FU όπως στον πίνακα 1
	<b>Δεύτερη εμφάνιση</b>	Μείωση της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal στα 35 mg/m <sup>2</sup> Τροποποίηση της δόσης της 5-FU όπως στον πίνακα 1
	<b>Τρίτη εμφάνιση</b>	Διακοπή της θεραπείας

<sup>1</sup> NCI CTCAE v 4.0 = Κοινά κριτήρια ορολογίας του εθνικού αντικαρκινικού ινστιτούτου για ανεπιθύμητες ενέργειες, έκδοση 4.0

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

<sup>3</sup> Σε περίπτωση αύξησης της δόσης του ONIVYDE pegylated liposomal σε 70 mg/m<sup>2</sup>, εάν είναι ανεκτό σε συνεχόμενους κύκλους, οι συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσεων θα πρέπει να ακολουθούν τον Πίνακα 1.

#### Ειδικό πληθυσμοί

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

##### *Ηλικιωμένοι*

Το σαράντα-ένα τοις εκατό (41%) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal σε όλο το κλινικό πρόγραμμα ήταν ≥ 65 ετών. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

#### Τρόπος χορήγησης

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

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

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

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

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

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

#### Γενικές

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

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

#### Μυελοκαταστολή/ουδετεροπενία

Συνιστάται παρακολούθηση με γενικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχει κίνδυνος ουδετεροπενίας, καθώς και τη σημασία του πυρετού. Ο διάμεσος χρόνος έως την ελάχιστη τιμή για ουδετεροπενία  $\geq$  βαθμού 3 είναι 23 (εύρος 8-104) ημέρες μετά την πρώτη δόση της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Η εμπύρετη ουδετεροπενία (θερμοκρασία σώματος  $> 38^\circ\text{C}$  και αριθμός ουδετερόφιλων  $\leq 1.000$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$ ) θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επείγοντως στο νοσοκομείο, με ενδοφλέβια αντιβιοτικά ευρέος φάσματος. Η χορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να διακόπτεται, εάν παρουσιαστεί ουδετεροπενικός πυρετός ή ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων πέσει χαμηλότερα από  $1.500$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$ . Σηψαιμία με ουδετεροπενικό πυρετό και επακόλουθη σηπτική καταπληξία με μοιραία έκβαση έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος που έλαβαν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal.

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

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

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

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

Συγκριτικά με Καυκάσιους ασθενείς, οι Ασιάτες ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας βαριάς μορφής και εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

#### Ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις και εμβόλια

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

#### Αλληλεπιδράσεις με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4

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

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

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

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

#### Διάρροια

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

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρώιμη διάρροια, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης θεραπευτικής και προφυλακτικής αγωγής με ατροπίνη, εκτός εάν αντενδείκνυται. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν τον κίνδυνο καθυστερημένης διάρροιας, που μπορεί να είναι εξουθενωτική και, σε σπάνιες περιπτώσεις, απειλητική για τη ζωή, καθώς οι επίμονες χαλαρές ή υδαρείς κενώσεις μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση, διαταραχές των ηλεκτρολυτών, κολίτιδα, εξέλκωση του γαστρεντερικού (ΓΕ) σωλήνα, λοίμωξη ή σηψαιμία.

Μόλις παρουσιαστεί η πρώτη υγρή κένωση, ο ασθενής θα πρέπει να ξεκινήσει να πίνει μεγάλες ποσότητες ποτών που περιέχουν ηλεκτρολύτες. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν άμεσα διαθέσιμη λοπεραμίδη (ή ισοδύναμο) για την έναρξη της θεραπείας για όψιμη διάρροια. Θα πρέπει να ξεκινήσει η χρήση λοπεραμίδης κατά την πρώτη εμφάνιση όχι καλά σχηματισμένων ή χαλαρών κοπράνων ή κατά την πιο πρώιμη εμφάνιση κενώσεων με συχνότητα υψηλότερη από την κανονική. Θα πρέπει να χορηγείται λοπεραμίδη μέχρι οι ασθενείς να παραμείνουν χωρίς διάρροια για τουλάχιστον 12 ώρες. Εάν η διάρροια εμμένει ενόσω ο ασθενής λαμβάνει λοπεραμίδη για περισσότερες από 24 ώρες, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσθήκης αντιβιοτικής υποστήριξης από του στόματος (π.χ. φθοριοκινολόνη για 7 ημέρες). Η λοπεραμίδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για πάνω από 48 διαδοχικές ώρες λόγω του κινδύνου παραλυτικού ειλεού. Εάν η διάρροια εμμένει για περισσότερες από 48 ώρες, διακόψτε τη χορήγηση λοπεραμίδης, παρακολουθήστε και αναπληρώστε

τους υγρούς ηλεκτρολύτες και συνεχίστε την υποστήριξη με αντιβιοτικά μέχρι να υποχωρήσουν τα συνοδά συμπτώματα.

Η θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι η διάρροια να υποχωρήσει σε βαθμό  $\leq 1$  (2-3 κενώσεις/ημέρα περισσότερες από τη συχνότητα κενώσεων πριν από τη θεραπεία). Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με εντερική απόφραξη και χρόνια φλεγμονώδη εντερική νόσο, εκτός εάν έχει υποχωρήσει.

Μετά από διάρροια βαθμού 3 ή 4, η επόμενη δόση του ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να μειωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

### Χολινεργικές αντιδράσεις

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

### Οξείες αντιδράσεις στην έγχυση και σχετικές αντιδράσεις

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

### Προηγούμενη επέμβαση Whipple

Οι ασθενείς με ιστορικό επέμβασης Whipple παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων μετά τη λήψη ONIVYDE pegylated liposomal σε συνδυασμό με 5-FU και λευκοβορίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία λοιμώξεων.

### Αγγειακές διαταραχές

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

### Πνευμονική τοξικότητα

Παρουσιάστηκαν συμβάντα τύπου διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD) που οδήγησαν σε θανάτους, σε ασθενείς που λάμβαναν μη λιποσωματική ιρινοτεκάνη. Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συμβάντων τύπου ILD κατά τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal σε κλινικές μελέτες. Στους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται η προϋπάρχουσα πνευμονοπάθεια, η χρήση πνευμονοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, παραγόντων διέγερσης αποικιών ή η λήψη προηγούμενης ακτινοθεραπείας. Οι ασθενείς με παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αναπνευστικά συμπτώματα πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal. Σε μικρό ποσοστό ασθενών που εγγράφηκαν σε μια κλινική μελέτη με την ιρινοτεκάνη, παρατηρήθηκε ένα δικτυο-οζώδες μοτίβο στην ακτινογραφία θώρακα. Σε περίπτωση νέας ή προοδευτικά εξελισσόμενης δύσπνοιας, βήχα και πυρετού θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal, για όσο διάστημα εκκρεμεί η διαγνωστική εκτίμηση. Το ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση ILD.



## Ηπατική δυσλειτουργία

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

## Νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση του ONIVYDE pegylated liposomal σε ασθενείς με σημαντική νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

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

Στην κλινική μελέτη για την αξιολόγηση του ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, 5 από τους 8 ελλιποβαρείς ασθενείς παρουσίασαν μια ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 3 ή 4, κυρίως μυελοκαταστολή, ενώ για 7 από τους 8 ασθενείς απαιτήθηκε τροποποίηση της δόσης, όπως καθυστέρηση, μείωση ή διακοπή της δόσης. Θα πρέπει να είστε προσεκτικοί κατά τη χρήση του ONIVYDE pegylated liposomal σε ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος < 18,5 kg/m<sup>2</sup>.

## Έκδοχα

Κάθε ml ONIVYDE pegylated liposomal περιέχει 0,144 mmol (3,31 mg) νατρίου. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη για τους ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου.

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

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

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

#### *Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4*

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

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

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μη λιποσωματική ιρινοτεκάνη και κετοκοναζόλη, έναν αναστολέα του CYP3A4 και του UGT1A1, έχουν αυξημένη έκθεση στο SN-38 κατά 109%. Συνεπώς, η συγχορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal με άλλους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. χυμό γκρέιπφρουτ, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, λοπιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελαπρεβίρη, βορικοναζόλη) μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στο ONIVYDE pegylated liposomal. Με βάση τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μεταξύ μη λιποσωματικής ιρινοτεκάνης και κετοκοναζόλης, η συγχορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal με άλλους αναστολείς του UGT1A1 (π.χ. αταζαναβίρη, γεμφιβροζίλη, ινδιναβίρη, ρεγοραφενίμη) μπορεί επίσης να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στο ONIVYDE pegylated liposomal.

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

Δεν είναι γνωστή καμία αλληλεπίδραση του ONIVYDE pegylated liposomal (λιποσωματική ιρινοτεκάνη) με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

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

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

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal και για 1 μήνα από εκεί και έπειτα. Οι άνδρες θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal και για 4 μήνες από εκεί και έπειτα.

##### Κύηση

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

##### Θηλασμός

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

##### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την επίδραση του ONIVYDE pegylated liposomal στην ανθρώπινη γονιμότητα. Η μη λιποσωματική ιρινοτεκάνη καταδείχθηκε ότι προκαλεί ατροφία των ανδρικών και γυναικείων αναπαραγωγικών οργάνων μετά από πολλαπλές ημερήσιες δόσεις ιρινοτεκάνης σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3).

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

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

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, που θεωρούνται ότι ενδέχεται ή είναι πιθανόν να σχετίζονται με τη χορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal, αναφέρθηκαν σε 264 ασθενείς με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος, 147 από τους οποίους έλαβαν μονοθεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal (100 mg/m<sup>2</sup>) και 117 έλαβαν ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m<sup>2</sup>) σε συνδυασμό με 5-FU/LV.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση  $\geq 20\%$ ) του ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV ήταν οι εξής: διάρροια, ναυτία, έμετος, μειωμένη όρεξη, ουδετεροπενία, κόπωση, εξασθένιση,

αναιμία, στοματίτιδα και πυρεξία. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 2\%$ ) της θεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal ήταν διάρροια, έμετος, εμπύρετη ουδετεροπενία, ναυτία, πυρεξία, σηψαιμία, αφυδάτωση, σηπτική καταπληξία, πνευμονία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και θρομβοπενία.

Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας ήταν 11% για το σκέλος του ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV και 12% για το σκέλος της μονοθεραπείας.

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

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ONIVYDE pegylated liposomal συνοψίζονται παρακάτω και παρουσιάζονται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατηγορία συχνότητας (Πίνακας 3). Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος και κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας που χρησιμοποιούνται για τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ) και σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )\*.\*.

#### **Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal στην κλινική μελέτη NAPOLI-1**

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA*</b>	<b>Συχνότητα ανεπιθύμητης ενέργειας**</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<u>Συχνές:</u> Σηπτική καταπληξία, σηψαιμία, πνευμονία, εμπύρετη ουδετεροπενία, γαστρεντερίτιδα, κανταντίαση του στόματος <u>Όχι συχνές:</u> Σηψαιμία των χοληφόρων
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές:</u> Ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία <u>Συχνές:</u> Λεμφοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<u>Όχι συχνές:</u> Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Πολύ συχνές:</u> Υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαμία, αφυδάτωση, μειωμένη όρεξη <u>Συχνές:</u> Υπογλυκαιμία, υπονατρία, υποφωσφοραιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	<u>Συχνές:</u> Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές:</u> Ζάλη <u>Συχνές:</u> Χολινεργικό σύνδρομο, δυσγευσία
Καρδιακές διαταραχές	<u>Συχνές:</u> Υπόταση
Αγγειακές διαταραχές	<u>Συχνές:</u> Πνευμονική εμβολή, εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση <u>Όχι συχνές:</u> Θρόμβωση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<u>Συχνές:</u> Δύσπνοια, δυσφωνία <u>Όχι συχνές:</u> Υποξία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA*	Συχνότητα ανεπιθύμητης ενέργειας**
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<u>Πολύ συχνές:</u> Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, στοματίτιδα <u>Συχνές:</u> Κολίτιδα, αιμορροΐδες <u>Όχι συχνές:</u> Οισοφαγίτιδα, πρωκτίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<u>Συχνές:</u> Υπολευκωματιναμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<u>Πολύ συχνές:</u> Αλωπεκία <u>Όχι συχνές:</u> Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, δυσχρωματισμός όνυχα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<u>Συχνές:</u> Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<u>Πολύ συχνές:</u> Πυρεξία, περιφερικό οίδημα, φλεγμονή βλεννογόνων, κόπωση, εξασθένιση <u>Συχνές:</u> Αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση, οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	<u>Πολύ συχνές:</u> Μείωση βάρους <u>Συχνές:</u> Αυξημένη χολερυθρίνη, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένο διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο

\* Έκδοση MedDRA 14.1

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

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στην κλινική μελέτη NAPOLI-1:

#### Μυελοκαταστολή

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

#### Ουδετεροπενία/λευκοπενία

Η ουδετεροπενία/λευκοπενία ήταν η πιο αξιοσημείωτη, σημαντική αιματολογική τοξικότητα. Ουδετεροπενία βαθμού 3 ή υψηλότερου παρουσιάστηκε συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (27,4%) συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 5-FU/LV (1,5%). Ουδετεροπενικός πυρετός/σηψαιμία εμφανίστηκε συχνότερα στο σκέλος συνδυασμού ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV [σε 4 ασθενείς (3,4%)] συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου 5-FU/LV [σε 1 ασθενή (0,7%)].

#### Θρομβοπενία

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

#### Αναιμία

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

#### Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Έχουν ταυτοποιηθεί περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, συνήθως σε ασθενείς που παρουσιάζουν υπογκαιμία από ναυτία/έμετο ή/και διάρροια. Οξεία νεφρική

ανεπάρκεια αναφέρθηκε σε 6 από τους 117 ασθενείς (5,1%) στο σκέλος ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, σε 10 από τους 147 (6,8%) στο σκέλος μονοθεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal και σε 6 από τους 134 ασθενείς (4,5%) στο σκέλος 5-FU/LV.

#### Διάρροια και σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Η διάρροια είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδηγεί σε κολίτιδα, ειλεό, γαστρεντερίτιδα, κόπωση, αφυδάτωση, απώλεια βάρους, νεφρικές τοξικότητες, υπονατρίαζα και υποκαλιαιμία. Έχουν ταυτοποιηθεί περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, συνήθως σε ασθενείς που παρουσίασαν ένδεια όγκου από έμετο ή/και διάρροια βαριάς μορφής. Στην κλινική μελέτη, διάρροια βαθμού 3 ή βαθμού 4 παρουσιάστηκε σε 15 από τους 117 ασθενείς (12,8%) που έλαβαν ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV. Για ασθενείς που παρουσίασαν όψιμη διάρροια, ο διάμεσος χρόνος έως την όψιμη εμφάνιση διάρροιας ήταν 8 ημέρες από την προηγούμενη δόση του ONIVYDE pegylated liposomal. Μπορεί να παρουσιαστεί πρώιμη εμφάνιση διάρροιας, που τυπικά εμφανίζεται  $\leq 24$  ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, και συνήθως είναι παροδική. Η πρώιμη εμφάνιση διάρροιας μπορεί επίσης να συνοδεύεται από χολινεργικά συμπτώματα, που μπορεί να περιλαμβάνουν ρινίτιδα, αυξημένη έκκριση σιέλου, έξαψη, διαφόρηση, βραδυκαρδία, μύση και υπερπερισταλισμό, τα οποία μπορούν να επάγουν κοιλιακές κράμπες. Στην κλινική μελέτη, πρώιμη εμφάνιση διάρροιας παρουσιάστηκε σε 35 ασθενείς (29,9%) και χολινεργικά συμβάντα παρουσιάστηκαν σε 4 ασθενείς (3,4%) που έλαβαν ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Διακόψτε τη χρήση ONIVYDE pegylated liposomal για διάρροια βαθμού 2-4 και ξεκινήστε θεραπεία για διάρροια. Μετά από την επάνοδο της διάρροιας σε βαθμό 1, συνεχίστε το ONIVYDE pegylated liposomal σε μειωμένη δόση (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Αντίδραση στην έγχυση

Οξείες αντιδράσεις στην έγχυση αναφέρθηκαν σε 8 από τους 117 ασθενείς (6,8%) στο σκέλος ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, σε 3 από τους 147 ασθενείς (2,0%) στο σκέλος μονοθεραπείας με ONIVYDE pegylated liposomal και σε 8 από τους 134 ασθενείς (6,0%) στο σκέλος 5-FU/LV.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι

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

##### Ασιατικός πληθυσμός

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

#### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

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

#### Ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη επέμβαση Whipple

Στην κλινική μελέτη αξιολόγησης του ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη επέμβαση Whipple είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων μετά τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV [9 από τους 29 (30%)] συγκριτικά με 11 από τους 88 (12,5%) ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη επέμβαση Whipple.

#### Ασθενείς με αλληλόμορφο UGT1A1

Τα άτομα που είναι 7/7 ομόζυγα για το αλληλόμορφο UGT1A1\*28 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ουδετεροπενία από μη λιποσωμακή ιρινοτεκάνη. Στην κλινική μελέτη για την αξιολόγηση του ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, η συχνότητα ουδετεροπενίας βαθμού  $\geq 3$  σε αυτούς τους ασθενείς [2 από τους 7 (28,6%)] ήταν παρόμοια με τη συχνότητα σε ασθενείς που δεν ήταν ομόζυγοι για το αλληλόμορφο UGT1A1\*28, οι οποίοι έλαβαν δόση έναρξης ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m<sup>2</sup> [30 από τους 110 (27,3%)] (βλ. παράγραφο 5.1).

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

Στην κλινική μελέτη για την αξιολόγηση του ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, 5 από τους 8 ελλιποβαρείς ασθενείς παρουσίασαν μια ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 3 ή 4, κυρίως μυελοκαταστολή, ενώ για 7 από τους 8 ασθενείς απαιτήθηκε τροποποίηση της δόσης, όπως καθυστέρηση, μείωση ή διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

## **4.9 Υπερδοσολογία**

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

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

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

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX19

#### Μηχανισμός δράσης

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

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

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

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

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

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

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

Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Το κύριο μέτρο εκτίμησης της έκβασης ήταν η συνολική επιβίωση (Overall Survival, OS). Στα πρόσθετα μέτρα εκτίμησης της έκβασης συγκαταλέγονταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (Progression Free Survival, PFS) και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (Objective Response Rate, ORR). Τα αποτελέσματα εμφανίζονται στον πίνακα 4. Η συνολική επιβίωση απεικονίζεται στην εικόνα 1.

**Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από την κλινική μελέτη NAPOLI-1**

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

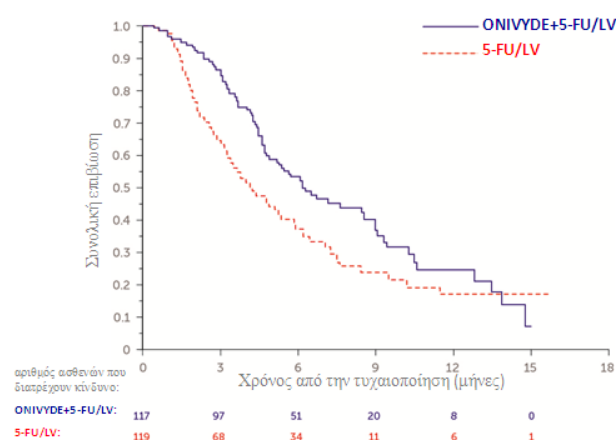


	<b>ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N= 117)</b>	<b>5-FU/LV (N= 119)</b>
Τιμή p <sup>6</sup>	< 0,0001	

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

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

### Εικόνα 1 Συνολική επιβίωση



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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

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

Η φαρμακοκινητική στο πλάσμα της ολικής ιρινοτεκάνης και του ολικού SN-38 αξιολογήθηκε σε ασθενείς με καρκίνο, οι οποίοι έλαβαν ONIVYDE pegylated liposomal, ως μεμονωμένο παράγοντα ή στο πλαίσιο χημειοθεραπείας συνδυασμού, σε δόσεις μεταξύ 50 και 155 mg/m<sup>2</sup>. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι των αναλυόμενων ουσιών ολικής ιρινοτεκάνης και SN-38, μετά τη χορήγηση ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m<sup>2</sup>, παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

**Πίνακας 5: Σύνοψη μέσης (±τυπική απόκλιση) ολικής ιρινοτεκάνης και ολικού SN-38**

Αναλύομενη ουσία	ΦΚ παράμετροι	Μονάδα	Γεωμετρικός μέσος ONIVYDE pegylated liposomal (95% CI) <sup>a</sup> 70 mg/m <sup>2</sup> (n=353) <sup>β</sup>	Μη-λιποσωματική ιρινοτεκάνη μέση τιμή (SD) 125 mg/m <sup>2</sup> (n=99) <sup>γ</sup>
Ολική ιρινοτεκάνη	AUC	h×ng/ml	919.228 (845.653-999.204)	10.529 (3.786)
	C <sub>max</sub>	ng/ml	28.353 (27.761-28.958)	1.492 (452)
	Κάθαρση (CL)	l/h/m <sup>2</sup>	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Όγκος (V)	l/m <sup>2</sup>	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	Ενεργός t <sub>1/2</sub>	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
Ολικό SN-38	AUC	h×ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C <sub>max</sub>	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	Ενεργός t <sub>1/2</sub>	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SD= τυπική απόκλιση

AUC= εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα (με παρέκταση έως το άπειρο για το ONIVYDE pegylated liposomal και AUC<sub>24h</sub> για μη λιποσωματική ιρινοτεκάνη)

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

Ενεργός t<sub>1/2</sub>= ενεργοί χρόνοι ημιζωής

<sup>a</sup>Οι τιμές εκτιμώνται από την πληθυσμιακή ΦΚ ανάλυση

<sup>β</sup>Το N=353 αναφέρεται σε όλα τα άτομα που συμπεριλήφθηκαν στην πληθυσμιακή ΦΚ ανάλυση

<sup>γ</sup>Οι τιμές λαμβάνονται από δημοσιευμένα δεδομένα [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91]

### Κατανομή

Η άμεση μέτρηση της λιποσωματικής ιρινοτεκάνης καταδεικνύει ότι το 95% της ιρινοτεκάνης παραμένει ενκαψλιωμένο σε λιποσώματα κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας. Η μη λιποσωματική ιρινοτεκάνη παρουσιάζει μεγάλο όγκο κατανομής (138 l/m<sup>2</sup>). Ο όγκος κατανομής του ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m<sup>2</sup> ήταν 2,6 l/m<sup>2</sup>, κάτι που υποδεικνύει ότι το ONIVYDE pegylated liposomal περιορίζεται σε μεγάλο βαθμό στο αγγειακό υγρό.

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

### Βιομετασχηματισμός

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

Η μεταβολική μετατροπή της ιρινοτεκάνης στον δραστικό μεταβολίτη της, το SN-38, διαμεσολαβείται από ένζυμα καρβοξυλεστερασών. *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η ιρινοτεκάνη, το SN-38 και ένας άλλος μεταβολίτης, το αμινοπεντανοϊκό καρβοξυλικό οξύ (APC), δεν αναστέλλουν τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P-450. Το SN-38 στη συνέχεια συζεύγνυται, κυρίως από το ένζυμο

UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράση 1A1 (UGT1A1), προς σχηματισμό γλυκουρονιδικού μεταβολίτη.

Η δραστηριότητα του UGT1A1 είναι μειωμένη σε άτομα με γενετικούς πολυμορφισμούς που οδηγούν σε μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα, όπως ο πολυμορφισμός UGT1A1\*28. Στην πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ασθενείς που έλαβαν ONIVYDE pegylated liposomal, με χρήση των αποτελεσμάτων μιας υποομάδας με γονοτυπική ανάλυση UGT1A1\*28, στην οποία η ανάλυση

προσαρμόστηκε για τη χαμηλότερη δόση που χορηγείται σε ασθενείς ομόζυγους για το αλληλόμορφο UGT1A1\*28, οι ομόζυγοι (N=14) και οι μηομόζυγοι (N=244) ασθενείς για αυτό το αλληλόμορφο είχαν μέσες συγκεντρώσεις ολικού SN-38, σε σταθερή κατάσταση, 1,06 και 0,95 ng/ml, αντίστοιχα.

### Αποβολή

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

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

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί καμία αποκλειστική φαρμακοκινητική μελέτη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση του ολικού SN-38, μετά την προσαρμογή βάσει BSA. Η ανάλυση συμπεριέλαβε 68 ασθενείς με μέτρια (CL<sub>Cr</sub> 30-59 ml/min), 147 ασθενείς με ήπια (CL<sub>Cr</sub> 60-89 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία και 135 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CL<sub>Cr</sub> > 90 ml/min). Υπήρχαν ανεπαρκή δεδομένα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min) για την αξιολόγηση της επίδρασής της στη φαρμακοκινητική (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί καμία αποκλειστική φαρμακοκινητική μελέτη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σε μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, οι ασθενείς με αρχικές συγκεντρώσεις ολικής χολερυθρίνης 1-2 mg/dl (n=19) είχαν μέσες συγκεντρώσεις, σε σταθερή κατάσταση, για το ολικό SN-38 που ήταν αυξημένες κατά 37% (0,98 [95%CI: 0,94-1,02] και 1,29 [95%CI: 1,11-1,5] ng/ml, αντίστοιχα) συγκριτικά με ασθενείς με αρχικές συγκεντρώσεις χολερυθρίνης < 1 mg/dl (n=329). Ωστόσο, δεν υπήρχε καμία επίδραση των αυξημένων συγκεντρώσεων ALT/AST στις συγκεντρώσεις του ολικού SN-38. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ολική χολερυθρίνη υψηλότερη από 2 φορές το ULN.

### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικία και φύλο*

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ασθενείς ηλικίας 28 έως 87 ετών, από τους οποίους το 11% ήταν ≥75 ετών, υποδεικνύει ότι η ηλικία δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην ιρινοτεκάνη και στο SN-38.

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε 196 άντρες και 157 γυναίκες ασθενείς υποδεικνύει ότι το φύλο δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην ιρινοτεκάνη και στο SN-38 μετά την προσαρμογή του εμβαδού επιφάνειας σώματος (BSA).

#### *Εθνικότητα*

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση υποδηλώνει ότι οι Ασιάτες είχαν 56% χαμηλότερη μέση συγκέντρωση ολικής ιρινοτεκάνης σε σταθερή κατάσταση (3,93 [95% CI: 3,68-4,2] και 1,74 [95%CI: 1,58-1,93] mg/l, αντίστοιχα) και 8% υψηλότερη μέση συγκέντρωση ολικής SN-38 σε σταθερή κατάσταση (0,97 [95% CI: 0,92-1,03] και 1,05 [95% CI: 0,98-1,11] ng/ml, αντίστοιχα) από τους Καυκάσιους.

## Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση από 353 ασθενείς, η υψηλότερη SN-38  $C_{max}$  στο πλάσμα συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας, ενώ η υψηλότερη  $C_{max}$  της ολικής ιρινοτεκάνης στο πλάσμα συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης διάρροιας.

Στην κλινική δοκιμή για την κατάδειξη της αποτελεσματικότητας του ONIVYDE pegylated liposomal, οι υψηλότερες εκθέσεις σε ολική ιρινοτεκάνη και SN-38 στο πλάσμα, για ασθενείς στο σκέλος θεραπείας ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη OS και PFS, καθώς και υψηλότερο ORR (ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης).

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

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

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

#### Γονοτοξικό και καρκινογόνο δυναμικό

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

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

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

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

Η μη λιποσωμιακή ιρινοτεκάνη ήταν τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια, σε δόσεις χαμηλότερες από τη θεραπευτική δόση σε ανθρώπους. Σε αρουραίους, τα νεογνά από ζώα που είχαν λάβει θεραπεία και είχαν εξωτερικές ανωμαλίες παρουσίασαν μείωση της γονιμότητας. Αυτό δεν παρατηρείται σε μορφολογικά φυσιολογικά νεογνά. Σε εγκύους αρουραίους, υπήρχε μια μείωση στο βάρος του πλακούντα και, στους απογόνους, μια μείωση στη βιωσιμότητα των εμβρύων και αύξηση στις ανωμαλίες στη συμπεριφορά.

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Λιπίδια σχηματισμού λιποσωμάτων

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

Χοληστερόλη

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

#### Άλλα έκδοχα

Οκταθευική σακχαρόζη

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

Χλωριούχο νάτριο

Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια.

#### Μετά την αραιώση

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

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

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

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

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

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

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

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

Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

να χειρίζονται το ONIVYDE pegylated liposomal, λαμβάνοντας υπόψη την κυτταροτοξική φύση του φαρμακευτικού προϊόντος.

### Παρασκευή του σκευάσματος διασποράς και χορήγηση

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

Το ONIVYDE pegylated liposomal θα πρέπει να χορηγείται πριν από τη LV, ακολουθούμενη από 5-FU. Το ONIVYDE pegylated liposomal δεν πρέπει να χορηγείται ως bolus ένεση ή ως μη αραιωμένο σκεύασμα διασποράς.

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

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

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

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1130/001

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Οκτωβρίου 2016.

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

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

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

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

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

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

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
Γαλλία

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

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

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

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

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

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

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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



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

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

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

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα:

DSPC

Χοληστερόλη

MPEG-2000-DSPE

Οκταθεϊκή σακχαρόζη

Ρυθμιστικό διάλυμα HEPES

Χλωριούχο νάτριο

Ύδωρ για ενέσιμα

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς προς έγχυση.

43 mg/10 ml

1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία χρήση μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

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

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

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

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

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

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

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

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

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

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Γαλλία

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

EU/1/16/1130/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

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

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

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

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

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

PC  
SN  
NN

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

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

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

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

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

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

43 mg/10 ml

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Το ONIVYDE pegylated liposomal χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος (καρκίνος του παγκρέατος που έχει εξαπλωθεί ήδη σε κάποιο άλλο σημείο του σώματος), η προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία των οποίων περιελάμβανε ένα φάρμακο που ονομάζεται γεμισιταβίνη. Το ONIVYDE pegylated liposomal χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, τα οποία ονομάζονται 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη.

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



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

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

### Μην χρησιμοποιήσετε το ONIVYDE pegylated liposomal

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

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

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

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

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

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

### Τι να κάνετε σε περίπτωση διάρροιας

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

### Αιματολογικές και ιατρικές εξετάσεις

Προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία με ONIVYDE pegylated liposomal, ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει αιματολογικές εξετάσεις (ή άλλες ιατρικές εξετάσεις) για να προσδιοριστεί η καλύτερη δόση έναρξης για εσάς. Θα πρέπει να πραγματοποιήσετε περισσότερες (αιματολογικές ή άλλες) εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ώστε ο γιατρός σας να μπορεί να παρακολουθεί τον αριθμό των αιμοσφαιρίων σας και να αξιολογήσει πώς αντιδράτε στη θεραπεία. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση ή να διακόψει τη θεραπεία.

## Παιδιά και έφηβοι

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

## Άλλα φάρμακα και ONIVYDE pegylated liposomal

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

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

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

- φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτόλη ή καρβαμαζεπίνη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σπασμών και πτώσεων)
- ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
- Βαλσαμόχορτο (St. John's wort) (ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και της κακής διάθεσης) καθώς το ONIVYDE pegylated liposomal δεν θα πρέπει να χορηγείται σε εσάς μαζί με αυτά τα φάρμακα.

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

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

## Το ONIVYDE pegylated liposomal με τροφή και ποτό

Αποφεύγετε την κατανάλωση γκρέιπφρουτ και χυμού γκρέιπφρουτ για όσο διάστημα λαμβάνετε ONIVYDE pegylated liposomal, καθώς μπορεί να αυξήσει τη διαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας του ONIVYDE pegylated liposomal στον οργανισμό σας.

## Κύηση και θηλασμός

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

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

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

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

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

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

Ένα χιλιοστόλιτρο αυτού του φαρμάκου περιέχει 0,144 mmol (3,31 mg) νατρίου—να το λαμβάνετε αυτό υπόψη, εάν ακολουθείτε δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου.

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

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

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

Ο γιατρός σας θα καθορίσει τις δόσεις που θα λάβετε.

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

Μετά τη χορήγηση του ONIVYDE pegylated liposomal, θα λάβετε δύο άλλα φάρμακα, τη λευκοβορίνη και την 5-φθοριοουρακίλη.

Η θεραπεία θα επαναλαμβάνεται κάθε δύο εβδομάδες.

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

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

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

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

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

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

- σε περίπτωση που παρουσιάσετε αιφνίδια δύσπνοια, έξαψη, ναυτία, πονοκέφαλο, δερματικό εξάνθημα ή κνίδωση (εξάνθημα με φαγούρα και πρησμένα κόκκινα εξογκώματα στο δέρμα που εμφανίζονται ξαφνικά), φαγούρα, πρήξιμο γύρω από τα μάτια, σφίξιμο στο στήθος ή στον λαιμό κατά τη διάρκεια της έγχυσης σας ή λίγο μετά από αυτήν (καθώς η έγχυση μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί και μπορεί να χρειαστεί να λάβετε θεραπεία ή να τεθείτε υπό παρακολούθηση για τις ανεπιθύμητες ενέργειες)
- εάν έχετε πυρετό, ρίγη και σημεία λοίμωξης (καθώς αυτά μπορεί να απαιτούν άμεση θεραπεία)
- εάν έχετε επίμονη διάρροια βαριάς μορφής (υδαρείς και συχνές κενώσεις)—βλ. παράγραφο 2

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

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

- Χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία και λευκοπενία), χαμηλό επίπεδο ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- Χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
- Διάρροια (μαλακές ή υδαρείς και συχνές κενώσεις)
- Ναυτία και έμετος
- Πόνος στην περιοχή του στομαχιού ή του εντέρου
- Πόνος και φλεγμονή στο στόμα
- Απώλεια βάρους
- Απώλεια όρεξης
- Απώλεια σωματικών υγρών (αφυδάτωση)
- Χαμηλά επίπεδα αλάτων (ηλεκτρολυτών) στον οργανισμό (π.χ. κάλιο, μαγνήσιο)
- Ασυνήθιστη απώλεια μαλλιών
- Αίσθημα κόπωσης
- Ζάλη
- Πρήξιμο και κατακράτηση υγρών σε μαλακά μέρια (περιφερικό οίδημα)
- Πόνος και διόγκωση του επιθηλίου της γαστρεντερικής οδού (φλεγμονή του βλεννογόνου)
- Πυρετός
- Γενικευμένη αδυναμία

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

- Ρίγη
- Λοιμώξεις, για παράδειγμα μυκητιασικές λοιμώξεις στο στόμα (στοματική καντιντίαση), πυρετός με χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (εμπύρετη ουδετεροπενία), λοιμώξεις που σχετίζονται με τη χορήγηση του προϊόντος σε φλέβα
- Φλεγμονή στο στομάχι και στα έντερα (γαστρεντερίτιδα)
- Συστηματική φλεγμονή του οργανισμού, που οφείλεται σε λοίμωξη (σηψαιμία)
- Δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή ολικής φλεγμονής του οργανισμού (σηπτική καταπληξία)
- Λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- Χαμηλό επίπεδο ενός υποτύπου λευκών αιμοσφαιρίων, που ονομάζονται λεμφοκύτταρα, με σημαντική λειτουργία για το ανοσοποιητικό σύστημα (λεμφοπενία)
- Μείωση ορισμένων αλάτων (ηλεκτρολυτών) στον οργανισμό (π.χ. φώσφορος, νάτριο)
- Χαμηλή γλυκόζη αίματος (υπογλυκαιμία)
- Αϋπνία
- Άσχημη γεύση στο στόμα
- Ένα σύνδρομο που ονομάζεται χολινεργικό σύνδρομο με εφίδρωση, έκκριση σιέλου και κοιλιακές κράμπες
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- Σχηματισμός θρόμβου αίματος σε μια εν τω βάθει φλέβα (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) ή απόφραξη της κύριας αρτηρίας του πνεύμονα ή ενός από τους κλάδους της (πνευμονική

- εμβολή) ή απόφραξη λόγω θρόμβου αίματος σε κάποιο άλλο σημεία της κυκλοφορίας του αίματος (εμβολή)
- Διαταραχή της φωνής, βραχνή ή υπερβολικά αδύναμη φωνή
  - Δύσπνοια
  - Φλεγμονή στο έντερο
  - Αιμορροΐδες
  - Αύξηση στα ηπατικά ένζυμα (αλανινική αμινοτρανσφεράση ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση) σε εργαστηριακές εξετάσεις αίματος
  - Αύξηση στα επίπεδα της χολερυθρίνης (μια πορτοκαλοκίτρινη χρωστική, απόβλητο προϊόν της φυσιολογικής καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων) σε άλλες εργαστηριακές μετρήσεις που σχετίζονται με τη λειτουργία του ήπατος
  - Αύξηση σε άλλες εργαστηριακές μετρήσεις (αυξημένο διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο) που σχετίζονται με τη λειτουργία του συστήματος πήξης του αίματος
  - Μη φυσιολογικά χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης στο αίμα (σημαντική πρωτεΐνη στον οργανισμό)
  - Αιφνίδια προβλήματα με τη νεφρική λειτουργία που μπορεί να οδηγήσει σε ταχεία μείωση ή απώλεια της λειτουργίας του νεφρού
  - Μη φυσιολογική αντίδραση στην έγχυση που προκαλεί συμπτώματα όπως δύσπνοια, έξαψη, πονοκέφαλο, σφίξιμο στο στήθος ή στο λαιμό
  - Μη φυσιολογική κατακράτηση υγρών στον οργανισμό που προκαλεί διόγκωση των προσβεβλημένων ιστών (οίδημα)

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

- Συστηματική φλεγμονή του οργανισμού, που προκαλείται από λοίμωξη της χοληδόχου κύστης και των χοληφόρων πόρων (σηψαιμία των χοληφόρων)
- Αλλεργική αντίδραση στο ONIVYDE pegylated liposomal (τη δραστική ουσία ή τα έκδοχα του)
- Μειωμένη διαθεσιμότητα οξυγόνου στους ιστούς του οργανισμού
- Φλεγμονή του οισοφάγου
- Σχηματισμός ή παρουσία θρόμβου αίματος μέσα σε ένα αιμοφόρο αγγείο – φλέβα ή αρτηρία (θρόμβωση)
- Φλεγμονή του επιθηλίου του ορθού (το τελευταίο τμήμα του παχέος εντέρου)
- Ένας τύπος εξανθήματος που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση μιας επίπεδης, κόκκινης περιοχής του δέρματος που καλύπτεται με εξογκώματα (κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα)
- Αλλαγή στο χρώμα των νυχιών

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

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

### **5. Πώς να φυλάσσετε το ONIVYDE pegylated liposomal**

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

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

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

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

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

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

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το ONIVYDE pegylated liposomal**

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

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

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

Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο με 10 ml πυκνού σκευάσματος.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Γαλλία

### **Παρασκευαστής**

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
Γαλλία

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

Сервие Медикал ЕООД

### **Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Servier Benelux N.V.

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: +371 67502039

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

Tel: +44 (0)1753 666409

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

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

---

### **Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

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

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

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

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