

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrát na infúznu disperziu.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna 10 ml injekčná liekovka koncentráту obsahuje 43 mg bezvodého irinotekánu, voľnej bázy (ako irinotekániumsukrososfát v pegylovanej lipozomálnej formulácii).

Jeden ml koncentrátu obsahuje 4,3 mg bezvodého irinotekánu, voľnej bázy (ako irinotekániumsukrososfát v pegylovanej lipozomálnej formulácii).

Pomocná látka so známym účinkom

Jeden ml koncentrátu obsahuje 0,144 mmolu (3,31 mg) sodíka.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúznu disperziu.
Biela až svetložltá nepriehľadná izotonická lipozomálna disperzia.
Koncentrát má pH 7,2 a osmolalitu 295 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba metastatického adenokarcinómu pankreasu v kombinácii s 5-fluóruracilom (5-FU) a leukovorínom (LV) u dospelých pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia po liečbe gemcitabínom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

ONIVYDE pegylated liposomal (irinotekán) môžu predpisovať a podávať pacientom len zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami s používaním onkologickej liečby.

ONIVYDE pegylated liposomal (irinotekán) nie je ekvivalentný s nelipozomálnymi formuláciami irinotekánu a nemá sa s nimi zamieňať.

Dávkovanie

ONIVYDE pegylated liposomal, leukovorín a 5-fluóruracil sa majú podávať postupne. Odporúčaný režim dávok ONIVYDE pegylated liposomal je 70 mg/m² intravenózne po dobu 90 minút, následne LV 400 mg/m² intravenózne po dobu 30 minút a potom 5-FU 2 400 mg/m² intravenózne po dobu 46 hodín s podávaním každé dva týždne. ONIVYDE pegylated liposomal sa nesmie podávať ako monoterapia.

Nižšiu počiatočnú dávku ONIVYDE pegylated liposomal (lipozomálneho irinotekánu) 50 mg/m² je potrebné zvážiť u pacientov, o ktorých je známe, že sú homozygotní pre alelu UGT1A1*28 (pozri časti 4.8 a 5.1). Zvýšenie dávky ONIVYDE pegylated liposomal na 70 mg/m² sa má zvážiť, ak je tolerovaná v nasledujúcich cykloch.

Premedikácia

Odporúča sa, aby pacienti dostali premedikáciu so štandardnými dávkami dexametazónu (alebo ekvivalentného kortikosteroidu) spolu s antagonistom 5-HT₃ (alebo iným antiemetikom) najmenej 30 minút pred infúziou ONIVYDE pegylated liposomal.

Úpravy dávkovania

Všetky úpravy dávkovania musia byť založené na najhoršej predchádzajúcej toxicite. Dávka leukovorínu si nevyžaduje úpravu. Pri toxicite 1. a 2. stupňa sa neodporúčajú žiadne úpravy dávkovania. Úpravy dávkovania zhrnuté v tabuľke 1 a tabuľke 2 sa odporúčajú na kontrolu toxicít 3. alebo 4. stupňa súvisiacich s podávaním ONIVYDE pegylated liposomal.

U pacientov, ktorí začali liečbu so 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal a nepokračujú so zvýšením dávky na 70 mg/m², sa odporúča prvé zníženie dávky na 43 mg/m² a druhé zníženie dávky na 35 mg/m². U pacientov, u ktorých je potrebné ďalšie zníženie dávky, sa má liečba ukončiť.

U pacientov, o ktorých je známe, že sú homozygotní pre UGT1A1*28 a počas prvého cyklu liečby sa u nich nevyskytli toxicity súvisiace s liekom (znížená dávka 50 mg/m²), sa môže dávka ONIVYDE pegylated liposomal v nasledujúcich cykloch zvýšiť na celkovú dávku 70 mg/m² na základe individuálnej tolerancie pacienta.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávkovania pre ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV pri toxicitách 3. a 4. stupňa u pacientov, ktorí nie sú homozygotní pre alelu UGT1A1*28

<i>Stupeň (hodnota) toxicity podľa NCI CTCAE v 4.0¹</i>	Úprava dávkovania ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (u pacientov, ktorí nie sú homozygotní pre alelu UGT1A1*28)	
Hematologické toxicity		
<u>Neutropénia</u>	Nový liečebný cyklus sa nesmie začať, kým absolútny počet neutrofilov nedosiahne hodnotu $\geq 1\,500$ buniek/mm ³	
3. alebo 4. stupeň (< 1 000 buniek/mm³) alebo neutropenická horúčka	Prvý výskyt	Znížte dávku ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m ² Znížte dávku 5-FU o 25 % (1 800 mg/m ²).
	Druhý výskyt	Znížte dávku ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² Znížte dávku 5-FU o ďalších 25 % (1 350 mg/m ²).
	Tretí výskyt	Ukončite liečbu
<u>Trombocytopenia</u> <u>Leukopénia</u>	Nový liečebný cyklus sa nesmie začať, kým počet krvných doštičiek nedosiahne hodnotu $\geq 100\,000$ trombocytov/mm ³ Úpravy dávkovania pri leukopénii a trombocytopenii sú založené na stupnici toxicity podľa Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Národného onkologického ústavu (National Cancer Institute, NCI) a sú rovnaké, ako vyššie uvedené odporúčanie pre neutropéniu.	
Nehematologické toxicity²		
<u>Hnačka</u>	Nový liečebný cyklus sa nesmie začať, kým sa hnačka nezmierni na 1. alebo nižší stupeň (2 – 3 stolice/deň viac ako frekvencia pred liečbou).	
2. stupeň	Nový liečebný cyklus sa nesmie začať, kým sa hnačka nezmierni na 1. alebo nižší stupeň (2 – 3 stolice/deň viac ako frekvencia pred liečbou).	

Stupeň (hodnota) toxicity podľa NCI CTCAE v 4.0¹	Úprava dávkovania ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (u pacientov, ktorí nie sú homozygotní pre alelu UGT1A1*28)	
3. alebo 4. stupeň	Prvý výskyt	Znížte dávku ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m ² Znížte dávku 5-FU o 25 % (1 800 mg/m ²)
	Druhý výskyt	Znížte dávku ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² Znížte dávku 5-FU o ďalších 25 % (1 350 mg/m ²)
	Tretí výskyt	Ukončíte liečbu
<u>Nevoľnosť/vracanie</u>	Nový liečebný cyklus sa nesmie začať, kým sa nevoľnosť/vracanie nezmierni na 1. alebo nižší stupeň alebo na východiskový stav	
3. alebo 4. stupeň (napriek antiemetickej liečbe)	Prvý výskyt	Optimalizujte antiemetickú liečbu Znížte dávku ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m ²
	Druhý výskyt	Optimalizujte antiemetickú liečbu Znížte dávku ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ²
	Tretí výskyt	Ukončíte liečbu
<u>Hepatické, renálne, respiračné alebo iné² toxicity</u> 3. alebo 4. stupeň	Nový liečebný cyklus sa nesmie začať, kým sa nežiaduca reakcia nezmierni na 1. alebo nižší stupeň	
	Prvý výskyt	Znížte dávku ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m ² Znížte dávku 5-FU o 25 % (1 800 mg/m ²)
	Druhý výskyt	Znížte dávku ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² Znížte dávku 5-FU o ďalších 25 % (1 350 mg/m ²)
	Tretí výskyt	Ukončíte liečbu
Anafylaktická reakcia	Prvý výskyt	Ukončíte liečbu

¹ NCI CTCAE v 4.0 = Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti Národného onkologického ústavu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), verzia 4.0

² Okrem asténie a anorexie; asténia a anorexia 3. stupňa si nevyžadujú úpravu dávkovania.

Tabuľka 2: Odporúčané úpravy dávkovania pre ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV pri toxicitách 3. a 4. stupňa u pacientov, ktorí sú homozygotní pre alelu UGT1A1*28

Stupeň (hodnota) toxicity podľa NCI CTCAE v 4.0¹	Úprava dávkovania ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (u pacientov, ktorí sú homozygotní pre alelu UGT1A1*28 bez predchádzajúceho zvýšenia dávky³ na 70 mg/m²)	
Nežiaduce reakcie² 3. alebo 4. stupňa	Nový liečebný cyklus sa nesmie začať, kým sa nežiaduca udalosť nezmierni na 1. alebo nižší stupeň	
	Prvý výskyt	Znížte dávku ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² Úprava dávky 5-FU ako v tabuľke 1
	Druhý výskyt	Znížte dávku ONIVYDE pegylated liposomal na 35 mg/m ² Úprava dávky 5-FU ako v tabuľke 1

	<i>Tretí výskyt</i>	Ukončíte liečbu
--	---------------------	-----------------

¹ NCI CTCAE v 4.0 = Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti Národného onkologického ústavu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), verzia 4.0

² Okrem asténie a anorexie; asténia a anorexia 3. stupňa si nevyžadujú úpravu dávkovania.

³ V prípade zvýšenia dávky ONIVYDE pegylated liposomal na 70 mg/m² – ak je tolerovaná v nasledujúcich cykloch, odporúčané úpravy dávky majú zodpovedať Tabuľke 1.

Osobitné populácie

Poškodenie funkcie pečene

Neuskutočnila sa žiadna špecifická štúdia s ONIVYDE pegylated liposomal u pacientov s poškodením funkcie pečene. ONIVYDE pegylated liposomal sa nemá používať u pacientov s hladinami bilirubínu > 2,0 mg/dl alebo aspartátaminotransferázy (AST) a alanínaminotransferázy (ALT) > 2,5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (upper limit of normal, ULN) alebo > 5-násobok ULN, ak sú prítomné metastázy v pečeni (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie obličiek

Neuskutočnila sa žiadna špecifická štúdia s ONIVYDE pegylated liposomal u pacientov s poškodením funkcie obličiek. U pacientov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávkovania (pozri časti 4.4 a 5.2). ONIVYDE pegylated liposomal sa neodporúča používať u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min).

Starší pacienti

Štyridsaťjeden percent (41 %) pacientov liečených pomocou ONIVYDE pegylated liposomal v rámci klinického programu bolo vo veku ≥ 65 rokov. Neodporúča sa žiadna úprava dávkovania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ONIVYDE pegylated liposomal u detí a dospelých vo veku ≤ 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

ONIVYDE pegylated liposomal je určený na intravenózne použitie. Koncentrát sa musí pred podaním zriediť a podáva sa ako jednorazová intravenózna infúzia po dobu 90 minút. Ďalšie informácie, pozri časť 6.6.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

ONIVYDE pegylated liposomal je cytotoxický liek. Pri zaobchádzaní alebo podávaní ONIVYDE pegylated liposomal sa odporúča používať rukavice, okuliare a ochranné oblečenie. Gravidné ženy nemajú s ONIVYDE pegylated liposomal pracovať.

4.3 Kontraindikácie

Anamnéza závažnej precitlivenosti na irinotekán alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

ONIVYDE pegylated liposomal je lipozomálna formulácia irinotekánu s inými farmakokinetickými vlastnosťami ako nelipozomálny irinotekán. Koncentrácia a sila dávky sú iné ako u nelipozomálnych irinotekánov.

ONIVYDE pegylated liposomal nie je ekvivalentný s inými nelipozomálnymi formuláciami irinotekánu a nemá sa s nimi zamieňať.

U obmedzeného počtu pacientov s predošlou expozíciou nelipozomálnemu irinotekánu nebol preukázaný žiadny prínos ONIVYDE pegylated liposomal.

Myelosupresia/neutropénia

Počas liečby ONIVYDE pegylated liposomal sa odporúča sledovať úplný krvný obraz. Pacientov je potrebné informovať o riziku neutropénie a závažnosti horúčky. Medián počtu dní po dolnú hodnotu (nadir) pre 3. a vyšší stupeň neutropénie je 23 (v rozsahu 8 – 104) dní po prvej dávke liečby ONIVYDE pegylated liposomal. Febrilná neutropénia (telesná teplota > 38 °C a počet neutrofilov $\leq 1\,000$ buniek/mm³) sa musí urýchlene liečiť v nemocnici podaním širokospektrálnych intravenózných antibiotík. Ak sa vyskytne neutropenická horúčka alebo ak absolútny počet neutrofilov klesne pod 1 500 buniek/mm³, liečba ONIVYDE pegylated liposomal sa má prerušiť. U pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu liečených ONIVYDE pegylated liposomal bola pozorovaná sepsa s neutropenickou horúčkou a následným septickým šokom s fatálnym koncom. U pacientov, u ktorých sa vyskytli závažné hematologické udalosti, sa odporúča zníženie dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2). Pacienti so závažným zlyhaním kostnej drene by nemali byť liečení ONIVYDE pegylated liposomal.

Anamnéza predchádzajúceho ožarovania orgánov v abdominálnej oblasti zvyšuje riziko závažnej neutropénie a febrilnej neutropénie po liečbe ONIVYDE pegylated liposomal. U pacientov s anamnézou ožarovania orgánov v abdominálnej oblasti sa odporúča pozorne sledovať krvný obraz a je potrebné zvážiť použitie myeloidných rastových faktorov. Pozornosť je potrebné venovať pacientom, ktorým je ONIVYDE pegylated liposomal podávaný súbežne s ožarovaním.

U pacientov s nedostatočnou glukuronidáciou bilirubínu, ako sú pacienti s Gilbertovým syndrómom, môže pri liečbe ONIVYDE pegylated liposomal existovať zvýšené riziko myelosupresie.

U ázijských pacientov existuje v porovnaní s pacientmi bielej rasy zvýšené riziko vzniku závažnej a febrilnej neutropénie po liečbe ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (pozri časti 4.8 a 5.2).

Imunosupresívne účinky a vakcíny

Podávanie živých alebo živých atenuovaných vakcín pacientom, ktorí sú imunokompromitovaní chemoterapeutikami vrátane ONIVYDE pegylated liposomal, môže mať za následok závažné alebo fatálne infekcie. Preto je nevyhnutné zabrániť očkovaniu živými vakcínami. Mŕtve alebo inaktivované vakcíny sa môžu podávať, odpoveď na takéto vakcíny však môže byť znížená.

Interakcie so silnými induktormi CYP3A4

ONIVYDE pegylated liposomal sa nemá podávať so silnými induktormi enzýmu CYP3A4, ako sú napríklad antikonvulzíva (fenytoín, fenobarbital alebo karbamazepín), rifampín, rifabutin a ľubovník bodkovaný, iba v prípade, ak neexistuje žiadna alternatívna liečba. Primeraná počiatková dávka u pacientov užívajúcich tieto antikonvulzíva alebo iné silné induktory nebola definovaná. Najmenej 2 týždne pred začatím liečby ONIVYDE pegylated liposomal je potrebné zvážiť substitučnú liečbu liekmi, ktoré neindukujú enzýmy (pozri časť 4.5).

Interakcie so silnými inhibítormi CYP3A4 alebo silnými inhibítormi UGT1A1

ONIVYDE pegylated liposomal sa nemá podávať so silnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 (napr. grapefruitová šťava, klaritromycín, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodón, nefinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, vorikonazol). Liečbu silnými inhibítormi CYP3A4 je potrebné ukončiť najmenej 1 týždeň pred začatím liečby ONIVYDE pegylated liposomal.

ONIVYDE pegylated liposomal sa nemá podávať so silnými inhibítormi UGT1A (napr. atazanavir, gemfibrozil, indinavir), iba v prípade, ak neexistuje žiadna alternatívna liečba.

Hnačka

Hnačka sa môže vyskytnúť skoro (nástup v priebehu ≤ 24 hodín po začatí liečby ONIVYDE pegylated liposomal) alebo oneskorene (> 24 hodín) (pozri časť 4.8).

U pacientov s hnačkou so skorým nástupom je potrebné zvážiť terapeutickú a profylaktickú liečbu atropínom, pokiaľ nie je kontraindikovaná. Pacientov je potrebné upozorniť na riziko oneskorenej hnačky, ktorá môže byť oslabujúca a v zriedkavých prípadoch život ohrozujúca, pretože pretrvávajúca riedka alebo vodnatá stolica môže viesť k dehydratácii, nerovnováhe elektrolytov, kolitíde, gastrointestinálnej (GI) ulcerácii, infekcii alebo sepe.

Hneď, ako sa objaví prvá tekutá stolica, má pacient začať prijímať veľké množstvá tekutín s obsahom elektrolytov. Pacienti musia mať okamžite k dispozícii loperamid (alebo ekvivalent) na začatie liečby v prípade oneskorenej hnačky. Liečba loperamidom sa má začať pri prvom výskyte mäkkej alebo riedkej stolice alebo hneď po nástupe častejšieho vyprázdňovania ako zvyčajne. Loperamid sa má podávať, až kým pacient nie je aspoň 12 hodín bez hnačky.

Ak počas liečby hnačka pretrváva viac ako 24 hodín, aj keď pacient užíva loperamid, je potrebné zvážiť podpornú liečbu perorálnymi antibiotikami (napr. fluórchinolón počas 7 dní). Loperamid sa nemá používať dlhšie ako 48 po sebe nasledujúcich hodín kvôli riziku vzniku paralytického ileusu. Ak hnačka pretrváva viac ako 48 hodín, ukončíte podávanie loperamidu, monitorujte a doplňte tekutiny s obsahom elektrolytov a pokračujte v podpornej antibiotickej liečbe až do vymiznutia sprievodných príznakov.

Liečbu ONIVYDE pegylated liposomal je potrebné odložiť, až kým sa hnačka nezmierni na 1. alebo nižší stupeň (2 – 3 stolice/deň častejšie ako frekvencia pred liečbou). ONIVYDE pegylated liposomal sa nesmie podávať pacientom s obštrukciou čriev a chronickým zápalovým ochorením čriev, až kým nedôjde k náprave.

Pri hnačke 3. alebo 4. stupňa sa nasledujúca dávka ONIVYDE pegylated liposomal musí znížiť (pozri časť 4.2).

Cholinergné reakcie

Hnačka so skorým nástupom môže byť sprevádzaná cholinergnými príznakmi ako rinitída, nadmerné slinenie, návaly tepla, diaforéza, bradykardia, mióza a hyperperistaltika. V prípade výskytu cholinergných príznakov sa má podať atropín.

Akútne reakcie na infúziu a reakcie súvisiace s infúziou

U pacientov liečených ONIVYDE pegylated liposomal boli hlásené reakcie na infúziu, najmä vyrážka, urtikária, periorbitálny edém alebo pruritus. Nové udalosti (všetky 1. alebo 2. stupňa) sa vo všeobecnosti vyskytovali na začiatku liečby ONIVYDE pegylated liposomal, pričom len 2 z 10 pacientov zaznamenali udalosti po piatej dávke. Môžu sa vyskytnúť reakcie z precitlivenosti vrátane akútnej reakcie na infúziu. V prípade závažných reakcií z precitlivenosti sa má liečba ONIVYDE pegylated liposomal ukončiť.

Predchádzajúca Whippleova operácia

Pacienti s Whippleovou operáciou v anamnéze sú vystavení vyššiemu riziku závažných infekcií po liečbe ONIVYDE pegylated liposomal v kombinácii s 5-FU a leukovorínom (pozri časť 4.8).

U pacientov je potrebné sledovať prejavy infekcií.

Poruchy ciev

Liek ONIVYDE pegylated liposomal má spojitosť s tromboembolickými príhodami ako pľúcna embólia, žilová trombóza a arteriálny tromboembolizmus. Pre identifikáciu pacientov s viacerými rizikovými faktormi okrem základného novotvaru má byť vykonaná dôkladná anamnéza. Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a symptómoch tromboembolizmu a má sa im odporučiť okamžite kontaktovať lekára alebo zdravotnú sestru, pokiaľ sa u nich tieto prejavy a symptómy objavia.

Plúcna toxicita

U pacientov liečených nelipozomálnym irinotekánom sa vyskytli udalosti podobné intersticiálnemu ochoreniu pľúc (Interstitial Lung Disease, ILD) s fatálnym koncom. V klinických štúdiách s ONIVYDE pegylated liposomal neboli hlásené žiadne udalosti podobné ILD. Rizikové faktory zahŕňajú už existujúce ochorenie pľúc, používanie pneumotoxických liekov, faktory stimulujúce kolónie alebo predchádzajúcu rádioterapiu. U pacientov s rizikovými faktormi je potrebné pred začiatkom liečby ONIVYDE pegylated liposomal a počas nej pozorne sledovať respiračné príznaky. U malého percenta pacientov zaradených do klinickej štúdie s irinotekánom bola pozorovaná retikulonodulárna kresba pri RTG hrudníka. Ak sa objaví nové alebo progresívne dyspnoe, kašeľ a horúčka, liečba ONIVYDE pegylated liposomal sa má bezodkladne prerušiť až do vyhodnotenia diagnózy. U pacientov s potvrdenou diagnózou ILD sa má liečba ONIVYDE pegylated liposomal ukončiť.

Poškodenie funkcie pečene

Pacienti s hyperbilirubinémiou mali vyššie koncentrácie celkového SN-38 (pozri časť 5.2) a preto je u nich zvýšené riziko neutropénie. U pacientov s celkovým bilirubínom 1,0 – 2,0 mg/dl sa musí pravidelne vyšetrovať úplný krvný obraz. Pacientom s poškodením funkcie pečene (bilirubín > 2-násobok hornej hranice normálnych hodnôt [upper limit of normal, ULN]; transaminázy > 5-násobok ULN) je potrebné venovať osobitnú pozornosť. Pri podávaní ONIVYDE pegylated liposomal v kombinácii s inými hepatotoxickými liekmi je potrebné postupovať opatrne, najmä u pacientov s už existujúcim poškodením funkcie pečene.

Poškodenie funkcie obličiek

Použitie ONIVYDE pegylated liposomal u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek nebolo stanovené (pozri časť 5.2).

Pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou (index telesnej hmotnosti < 18,5 kg/m²)

V klinickej štúdií hodnotiacej liečbu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV sa u 5 z 8 pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou vyskytli nežiaduce reakcie 3. alebo 4. stupňa, najčastejšie myelosupresia, pričom u 7 z 8 pacientov bola potrebná úprava dávkovania, a to oddialenie dávky, zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Pri použití ONIVYDE pegylated liposomal u pacientov s indexom telesnej hmotnosti < 18,5 kg/m² je potrebná zvýšená pozornosť.

Pomocné látky

Každý ml ONIVYDE pegylated liposomal obsahuje 0,144 mmolu (3,31 mg) sodíka. Je potrebné to vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Informácie o liekových interakciách s ONIVYDE pegylated liposomal sú prevzaté zo zverejnenej vedeckej literatúry, ktorá sa zaoberá nelipozomálnym irinotekánom.

Interakcie ovplyvňujúce použitie ONIVYDE pegylated liposomal

Silné induktory CYP3A4

U pacientov liečených súbežne nelipozomálnym irinotekánom a antikonvulzívami indukujúcimi enzým CYP3A4, ako fenytoín, fenobarbital alebo karbamazepín, je významne znížená expozícia irinotekánu (pokles AUC o 12 % s ľubovníkom bodkovaným a o 57 % – 79 % s fenytoínom, fenobarbitalom alebo karbamazepínom) a SN-38 (pokles AUC o 42 % s ľubovníkom bodkovaným a o 36 % – 92 % s fenytoínom, fenobarbitalom alebo karbamazepínom). Súbežné podávanie

ONIVYDE pegylated liposomal a induktorov CYP3A4 môže preto znižovať systémovú expozíciu ONIVYDE pegylated liposomal.

Silné inhibitory CYP3A4 a inhibitory UGT1A1

U pacientov liečených súbežne nelipozomálnym irinotekánom a inhibítorom CYP3A4 a UGT1A1, ketokonazolom, je zvýšená expozícia SN-38 o 109 %. Súbežné podávanie ONIVYDE pegylated liposomal a iných inhibítorov CYP3A4 (napr. grapefruitová šťava, klaritromycín, indinavir, itrakonazol, lopinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, vorikonazol) môže preto zvyšovať systémovú expozíciu ONIVYDE pegylated liposomal. Na základe liekovej interakcie nelipozomálneho irinotekánu a ketokonazolu môže súbežné podávanie ONIVYDE pegylated liposomal s inými inhibítormi UGT1A1 (napr. atazanavir, gemfibrozil, indinavir, regorafenib) tiež zvyšovať systémovú expozíciu ONIVYDE pegylated liposomal.

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky nemení súbežné podávanie ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV farmakokinetiku ONIVYDE pegylated liposomal.

Nie sú známe žiadne interakcie ONIVYDE pegylated liposomal (irinotekánu) s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 1 mesiac po skončení liečby ONIVYDE pegylated liposomal. Muži musia používať kondómy počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby ONIVYDE pegylated liposomal.

Gravidita

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o použití ONIVYDE pegylated liposomal u gravidných žien. ONIVYDE pegylated liposomal môže spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva gravidným ženám, pretože u zvierat boli preukázané embryotoxické a teratogénne účinky hlavnej zložky irinotekánu (pozri časť 5.3). Na základe výsledkov štúdií na zvieratách a mechanizmu účinku irinotekánu sa preto ONIVYDE pegylated liposomal nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je bezpodmienečne nutné. Ak sa ONIVYDE pegylated liposomal používa počas gravidity alebo ak pacientka počas liečby otehotnie, je potrebné ju informovať o možnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ONIVYDE pegylated liposomal alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. ONIVYDE pegylated liposomal je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3) kvôli možnému riziku závažných nežiaducich reakcií ONIVYDE pegylated liposomal u dojčiat. Pacientky nesmú dojčiť až mesiac po podaní poslednej dávky.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve ONIVYDE pegylated liposomal na ľudskú fertilitu. U zvierat bolo preukázané, že nelipozomálny irinotekán spôsobuje atrofiu samčích a samičích reprodukčných orgánov po viacerých denných dávkach irinotekánu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ONIVYDE pegylated liposomal má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti musia byť počas liečby opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nasledujúce nežiaduce reakcie, považované za možno alebo pravdepodobne súvisiace s podávaním ONIVYDE pegylated liposomal, boli hlásené u 264 pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu, z ktorých 147 dostávalo ONIVYDE pegylated liposomal v monoterapii (100 mg/m²) a 117 dostávalo ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m²) v kombinácii s 5-FU/LV.

Najčastejšie nežiaduce reakcie (výskyt ≥ 20 %) pri liečbe ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV boli: hnačka, nevoľnosť, vracanie, znížená chuť do jedla, neutropénia, únava, asténia, anémia, stomatitída a pyrexia. Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie (≥ 2 %) pri liečbe ONIVYDE pegylated liposomal boli hnačka, vracanie, febrilná neutropénia, nevoľnosť, pyrexia, sepsa, dehydratácia, septický šok, pneumónia, akútne zlyhanie obličiek a trombocytopénia.

Výskyt nežiaducich reakcií, ktoré viedli k trvalému ukončeniu liečby, bol 11 % v skupine liečenej ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV a 12 % v skupine liečenej monoterapiou.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, ktoré viedli k ukončeniu liečby, boli infekcia a hnačka v skupine liečenej ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV a vracanie a hnačka v skupine liečenej monoterapiou.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby ONIVYDE pegylated liposomal, sú zhrnuté nižšie a usporiadané podľa triedy orgánových systémov a kategórie frekvencie (tabuľka 3). V rámci každej triedy orgánových systémov a kategórie frekvencie sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Kategórie frekvencií nežiaducich reakcií sú nasledovné: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)**.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené pri liečbe ONIVYDE pegylated liposomal v klinickej štúdii NAPOLI-1

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA*	Frekvencia nežiaducej reakcie**
Infekcie a nákazy	<u>Časté:</u> Septický šok, sepsa, pneumónia, febrilná neutropénia, gastroenteritída, orálna kandidóza <u>Menej časté:</u> Biliárna sepsa
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté:</u> Neutropénia, leukopénia, anémia, trombocytopenia <u>Časté:</u> Lymfopénia
Poruchy imunitného systému	<u>Menej časté:</u> <i>Precitlivenosť</i>
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Veľmi časté:</u> Hypokaliémia, hypomagneziémia, dehydratácia, znížená chuť do jedla <u>Časté:</u> Hypoglykémia, hyponatriémia, hypofosfatémia
Psychické poruchy	<u>Časté:</u> Nespavosť
Poruchy nervového systému	<u>Veľmi časté:</u> Závrat <u>Časté:</u> Cholinergný syndróm, dysgeúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Časté:</u> Hypotenzia
Poruchy ciev	<u>Časté:</u> Pľúcna embólia, embólia, hlboká žilová trombóza <u>Menej časté:</u> Trombóza
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Časté:</u> Dyspnoe, dysfónia <u>Menej časté:</u> Hypoxia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté:</u> Hnačka, vracanie, nevoľnosť, abdominálna bolesť, stomatitída <u>Časté:</u> Kolitída, hemoroidy <u>Menej časté:</u> Ezofagitída, proktitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Časté:</u> Hypoalbuminémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Veľmi časté:</u> Alopécia <u>Menej časté:</u> Makulopapulárna vyrážka, zmena farby nechtov
Poruchy obličiek a močových ciest	<u>Časté:</u> Akútne zlyhanie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté:</u> Pyrexia, periférny edém, mukózny zápal, únava, asténia <u>Časté:</u> Reakcia súvisiaca s infúziou, edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Veľmi časté:</u> Úbytok hmotnosti <u>Časté:</u> Zvýšený bilirubín, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer

* MedDRA verzia 14.1

** Zriedkavý výskyt sa nedá odhadnúť zo štúdie NAPOLI-1 z dôvodu malej veľkosti vzorky

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované v klinickej štúdií NAPOLI-1:

Myelosupresia

Myelosupresia (neutropénia/leukopénia, trombocytopénia a anémia) bola častejšie pozorovaná v skupine liečenej ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV než v kontrolnej skupine liečenej 5-FU/LV.

Neutropénia/leukopénia

Najvýznamnejšia pozorovateľná hematologická toxicita bola neutropénia/leukopénia. Neutropénia 3. alebo vyššieho stupňa sa častejšie vyskytla u pacientov liečených ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (27,4 %) v porovnaní s pacientmi liečenými 5-FU/LV (1,5 %). Neutropenická horúčka/sepsa sa častejšie vyskytla v skupine liečenej kombináciou ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV [u 4 pacientov (3,4 %)] v porovnaní s kontrolnou skupinou liečenou 5-FU/LV [u 1 pacienta (0,7 %)].

Trombocytopénia

Trombocytopénia 3. alebo vyššieho stupňa sa vyskytla u 2,6 % pacientov liečených ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV a u 0 % pacientov liečených 5-FU/LV.

Anémia

Anémia 3. alebo vyššieho stupňa sa vyskytla u 10,3 % pacientov liečených ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV a u 6,7 % pacientov liečených 5-FU/LV.

Akútne zlyhanie obličiek

Bolo zaznamenané poškodenie funkcie obličiek a akútne zlyhanie obličiek, zvyčajne u pacientov s depléciou objemu v dôsledku nevoľnosti/vracania a/alebo hnačky. Akútne zlyhanie obličiek bolo hlásené u 6 zo 117 pacientov (5,1 %) v skupine liečenej ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, u 10 zo 147 pacientov (6,8 %) v skupine liečenej monoterapiou ONIVYDE pegylated liposomal a u 6 zo 134 pacientov (4,5 %) v skupine liečenej 5-FU/LV.

Hnačka a súvisiace nežiaduce reakcie

Hnačka je veľmi častá nežiaduca reakcia spôsobujúca kolitídu, ileus, gastroenteritídu, únavu, dehydratáciu, úbytok hmotnosti, obličkové toxicity, hyponatriémiu a hypokaliémiu. Bolo zaznamenané poškodenie funkcie obličiek a akútne zlyhanie obličiek, ktoré sa zvyčajne vyskytlo u pacientov s depléciou objemu v dôsledku závažného vracania a/alebo hnačky. V klinickej štúdií sa hnačka 3. alebo 4. stupňa vyskytla u 15 zo 117 pacientov (12,8 %) liečených ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV. U pacientov s oneskorenou hnačkou bol medián času nástupu oneskorenej hnačky 8 dní po predchádzajúcej dávke ONIVYDE pegylated liposomal. Po podaní dávky sa môže vyskytnúť hnačka so skorým nástupom, ktorá sa zvyčajne objaví \leq 24 hodín a je zvyčajne prechodná. Hnačku so skorým nástupom môžu sprevádzať cholinergné príznaky, ktoré môžu zahŕňať rinitídu, nadmerné slinenie, návaly tepla, diaforézu, bradykardiu, miózu a hyperperistaltiku, ktorá môže spôsobiť abdominálne kŕče. V klinickej štúdií sa hnačka so skorým nástupom vyskytla u 35 pacientov (29,9 %) a cholinergné udalosti sa vyskytli u 4 pacientov (3,4 %) liečených ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

U hnačky 2. – 4. stupňa zastavte liečbu ONIVYDE pegylated liposomal a začnite liečbu hnačky. Pri zlepšení hnačky na 1. stupeň obnovte liečbu ONIVYDE pegylated liposomal v zníženej dávke (pozri časť 4.2).

Reakcia na infúziu

Akútne reakcie na infúziu boli hlásené u 8 zo 117 pacientov (6,8 %) v skupine liečenej ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, u 3 zo 147 pacientov (2,0 %) v skupine liečenej monoterapiou ONIVYDE pegylated liposomal a u 8 zo 134 pacientov (6,0 %) v skupine liečenej 5-FU/LV.

Ďalšie osobitné populácie

Starší pacienti

Celkovo neboli hlásené žiadne klinicky významné rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti u pacientov vo veku ≥ 65 rokov a pacientov vo veku < 65 rokov, aj keď u prvej skupiny liečenej pomocou ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV v štúdiu NAPOLI-1 bola zaznamenaná vyššia frekvencia ukončenia liečby (14,8 % verus 7,9 %) a v niektorých prípadoch nežiaduce reakcie neustúpili. Nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa a závažné nežiaduce reakcie vyplývajúce z liečby boli častejšie u pacientov vo veku < 65 rokov (84,1 % a 50,8 %) v porovnaní s pacientmi vo veku ≥ 65 rokov (68,5 % a 44,4 %). Naopak, pri liečbe ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV v rámci štúdie adenokarcinómu pankreasu sa závažné nežiaduce reakcie, odloženie dávky, zníženie dávkovania a ukončenie liečby častejšie vyskytovalo u pacientov vo veku > 75 rokov ($n = 12$) v porovnaní s pacientmi vo veku ≤ 75 rokov ($n = 105$).

Ázijská populácia

U ázijských pacientov sa pozoroval nižší výskyt hnačky v porovnaní s pacientmi bielej rasy [u 14 (19,2 %) zo 73 belochov sa vyskytla hnačka 3. a vyššieho stupňa a u 1 z 33 (3,3 %) Ázijcov sa vyskytla hnačka 3. a vyššieho stupňa], ale vyšší výskyt neutropénie s vyššou závažnosťou. U pacientov liečených ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV bol výskyt neutropénie 3. a vyššieho stupňa vyšší u ázijských pacientov [18 z 33 (55 %)] než u pacientov bielej rasy [13 zo 73 (18 %)]. Neutropenická horúčka/neutropenická sepsa boli hlásené u 6 % ázijských pacientov v porovnaní s 1 % pacientov bielej rasy. To sa zhoduje s analýzou populačnej farmakokinetiky, ktorá ukázala nižšiu expozíciu irinotekánu a vyššiu expozíciu jeho aktívnemu metabolitu SN-38 u ázijských pacientov než u pacientov bielej rasy.

Pacienti s poškodením funkcie pečene

V klinických štúdiách s nelipozomálnym irinotekánom podávaným v rozvrhu týždenných dávok bola u pacientov s mierne zvýšenými východiskovými hladinami celkového bilirubínu v sére (1,0 až 2,0 mg/dl) oveľa väčšia pravdepodobnosť výskytu neutropénie 3. alebo 4. stupňa v prvom cykle ako u pacientov s hladinami bilirubínu nižšími ako 1,0 mg/dl.

Pacienti s predchádzajúcou Whippleovou operáciou

V klinickej štúdiu hodnotiacej liečbu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV bolo u pacientov s predchádzajúcou Whippleovou operáciou zaznamenané vyššie riziko závažných infekcií po liečbe ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV [9 z 29 (30 %)] v porovnaní s 11 z 88 (12,5 %) pacientov bez predchádzajúcej Whippleovej operácie.

Pacienti s alelou UGT1A1

Jedinci, ktorí sú homozygotní pre alelu UGT1A1*28 (genotyp 7/7), sú vystavení vyššiemu riziku neutropénie pri liečbe nelipozomálnym irinotekánom. V klinickej štúdiu hodnotiacej ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV bola frekvencia 3. a vyššieho stupňa neutropénie u týchto pacientov [2 zo 7 (28,6 %)] podobná ako frekvencia u pacientov, ktorí nie sú homozygotní pre alelu UGT1A1*28 a dostali počiatočnú dávku ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² [30 zo 110 (27,3 %)] (pozri časť 5.1).

Pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou (index telesnej hmotnosti $< 18,5$ kg/m²)

V klinickej štúdiu hodnotiacej liečbu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV sa u 5 z 8 pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou vyskytli nežiaduce reakcie 3. alebo 4. stupňa, najčastejšie myelosupresia, pričom u 7 z 8 pacientov bola potrebná úprava dávkovania, a to oddialenie dávky, zníženie dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaníach sa ONIVYDE pegylated liposomal podával v dávkach až 210 mg/m² pacientom s rôznymi druhmi rakoviny. Nežiaduce reakcie u týchto pacientov boli podobné tým, ktoré boli hlásené pri odporúčanom režime dávok.

Boli zaznamenané prípady predávkovania nelipozomálnym irinotekánom v dávkach približne dvojnásobne vyšších než je odporúčaná liečebná dávka irinotekánu, čo môže mať fatálne následky. Najvýznamnejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závažná neutropénia a závažná hnačka.

Na predávkovanie ONIVYDE pegylated liposomal nie je žiadna známa protilátka. Na prevenciu dehydratácie v dôsledku hnačky a na liečbu akýchkoľvek infekčných komplikácií je potrebné začať maximálnu podpornú starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické látky, iné antineoplastické látky, ATC kód: L01XX19

Mechanizmus účinku

Liečivo v ONIVYDE pegylated liposomal je irinotekán (inhibitor topoizomerázy I) zapuzdrený v dvojvrstvovej lipidovej vezikule alebo lipozóme.

Irinotekán je derivát kamptotecínu. Kamptotecíny pôsobia ako špecifické inhibítory enzýmu DNA topoizomerázy I. Irinotekán a jeho aktívny metabolit SN-38 sa reverzibilne viažu na komplex topoizomeráza I-DNA a indukujú jednovláknové lézie DNA, ktoré blokujú replikačnú vidlicu DNA a sú zodpovedné za cytotoxicitu. Irinotekán je metabolizovaný karboxylesterázou na SN-38. SN-38 je približne 1 000-násobne účinnejší ako irinotekán v inhibícii topoizomerázy I purifikovanej z nádorových bunkových línií ľudí a hlodavcov.

Farmakodynamické účinky

V modeloch so zvieratami sa preukázalo, že ONIVYDE pegylated liposomal zvyšuje plazmatické hladiny irinotekánu a predlžuje expozíciu aktívnemu metabolitu SN-38 v mieste nádoru.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť ONIVYDE pegylated liposomal bola skúmaná v multinárodnom, randomizovanom, otvorenom, kontrolovanom klinickom skúšaní (NAPOLI-1), v ktorom boli testované dva liečebné režimy u pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu, u ktorých došlo k progresii ochorenia po liečbe gemcitabínom alebo po liečbe obsahujúcej gemcitabín. Klinické skúšanie bolo zamerané na posúdenie klinickej účinnosti a bezpečnosti monoterapie ONIVYDE pegylated liposomal alebo liečby ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV v porovnaní s aktívnou kontrolnou skupinou liečenou 5-FU/LV.

Pacienti randomizovaní do skupiny liečenej ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV dostávali 70 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal ako intravenóznú infúziu po dobu 90 minút, následne LV v dávke 400 mg/m² intravenózne po dobu 30 minút a potom 5-FU v dávke 2 400 mg/m² intravenózne po dobu 46 hodín s podávaním každé 2 týždne. Pacienti, ktorí sú homozygotní pre alelu UGT1A1*28, dostali nižšiu počiatočnú dávku ONIVYDE pegylated liposomal (pozri časť 4.2). Pacienti randomizovaní do skupiny liečenej 5-FU/LV dostávali 200 mg/m² leukovorínu intravenózne po dobu 30 minút a následne 5-FU v dávke 2 000 mg/m² intravenózne po dobu 24 hodín s podávaním v 1., 8., 15. a 22. deň 6-týždňového cyklu. Pacienti randomizovaní do skupiny liečenej monoterapiou

ONIVYDE pegylated liposomal dostávali 100 mg/m² ako intravenóznú infúziu po dobu 90 minút podávanú každé 3 týždne.

Hlavnými kritériami vhodnosti pre zaradenie pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu do klinickej štúdie NAPOLI-1 bol stav výkonnosti podľa Karnofského (Karnofsky Performance Status, KPS) ≥ 70 , normálna hladina bilirubínu, hladiny transaminázy $\leq 2,5$ -násobok ULN alebo ≤ 5 -násobok ULN u pacientov s metastázami v pečeni a hladina albumínu $\geq 3,0$ g/dl.

Celkovo 417 pacientov bolo randomizovaných do skupiny liečenej ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N = 117), do skupiny liečenej monoterapiou ONIVYDE pegylated liposomal (N = 151) a do skupiny liečenej 5-FU/LV (N = 149). Demografické charakteristiky a stav ochorenia pacientov pri vstupe do skúšania boli v jednotlivých skupinách skúšania v rovnováhe.

Medián veku (celej randomizovanej) populácie so zámerom liečiť bol 63 rokov (v rozpätí 31 – 87 rokov), 57 % bolo mužov, 61 % tvorili belosi a 33 % bolo Aziatov. Priemerná východisková hladina albumínu bola 3,6 g/dl a 55 % pacientov malo východiskový KPS 90 – 100. Charakteristiky ochorenia zahŕňali 68 % pacientov s metastázami v pečeni a 31 % pacientov s metastázami v pľúcach, 12 % pacientov nepodstúpilo žiadnu predchádzajúcu líniu liečby metastáz, 56 % podstúpilo 1 predchádzajúcu líniu liečby metastáz, 32 % pacientov podstúpilo 2 a viac predchádzajúcich línií liečby metastáz.

Pacienti boli liečení až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Primárnym meradlom účinnosti bolo celkové prežívanie (Overall Survival, OS). Medzi ďalšie meradlá účinnosti patrilo prežívanie bez progresie ochorenia (Progression Free Survival, PFS) a miera objektívnej odpovede (Objective Response Rate, ORR). Výsledky sú znázornené v tabuľke 4. Celkové prežívanie je znázornené na obrázku 1.

Tabuľka 4 Výsledky účinnosti z klinickej štúdie NAPOLI-1

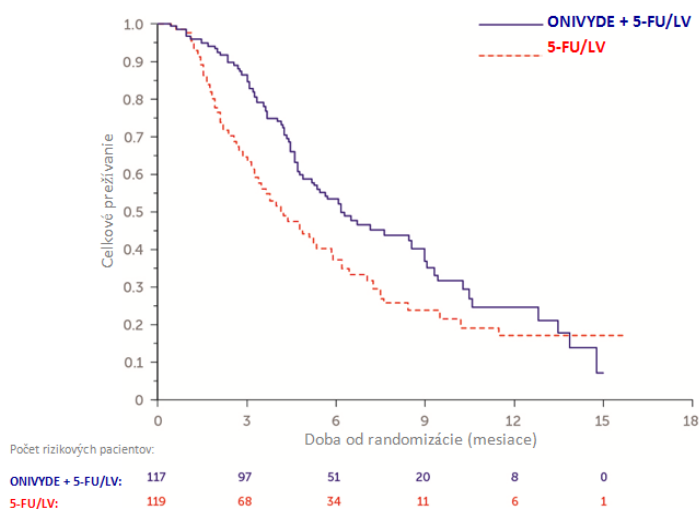
	ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Celkové prežívanie¹		
Počet úmrtí, n (%)	75 (64)	80 (67)
Medián celkového prežívania (mesiace)	6,1	4,2
(95 % CI)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Pomer rizika (95 % CI) ³	0,67 (0,49-0,92)	
p-hodnota ⁴	0,0122	
Prežívanie bez progresie ochorenia^{1,2}		
Smrť alebo progresia, n (%)	83 (71)	92 (77)
Medián prežívania bez progresie (mesiace)	3,1	1,5
(95 % CI)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Pomer rizika (95 % CI) ³	0,56 (0,41-0,75)	
p-hodnota ⁴	0,0001	

	ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Miera objektivnej odpovede²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95 % CI miery ⁵	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Rozdiel mier (95 % CI) ⁵	15,4 (8,5; 22,3)	
p-hodnota ⁶	< 0,0001	

- ¹ Medián je odhad mediánu doby prežívania podľa Kaplan-Meiera
- ² Podľa kritérií RECIST, verzia 1.1.
- ³ Analýza Coxovho modelu
- ⁴ Nestratifikovaný log-rank test
- ⁵ Na základe normálnej aproximácie
- ⁶ Fisherov presný test

Skratky: 5-FU/LV=5-fluóruracil/leukovorín; CI = interval spoľahlivosti

Obrázok 1 Celkové prežívanie



U obmedzeného počtu pacientov s predošlou expozíciou nelipozomálnemu irinotekánu nebol preukázaný žiadny prínos ONIVYDE pegylated liposomal.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ONIVYDE pegylated liposomal vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe adenokarcinómu pankreasu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Lipozomálne puzdro irinotekánu predlžuje čas cirkulácie a obmedzuje distribúciu v porovnaní s nelipozomálnym irinotekánom.

Farmakokinetika celkového irinotekánu a celkového SN-38 v plazme bola hodnotená u pacientov s rakovinou liečených ONIVYDE pegylated liposomal v monoterapii alebo v rámci kombinovanej chemoterapie v dávkach medzi 50 a 155 mg/m². Farmakokinetické parametre celkového irinotekánu a analytov SN-38 po podaní ONIVYDE pegylated liposomal v dávke 70 mg/m² sú znázornené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Súhrn priemerných hodnôt (±štandardná odchýlka) celkového irinotekánu a celkového SN-38

Analyt	Farmakokinetické parametre	Jednotka	Geometrický priemer ONIVYDE pegylated liposomal (95 % CI) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Priemerný (SD) nelipozomálny irinotekán 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Celkový irinotekán	AUC	h ^x ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Klírens (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Objem (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} efektívny	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
Celkovo SN-38	AUC	h ^x ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C _{max}	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t _{1/2} efektívny	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SD = štandardná odchýlka

AUC= plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie (extrapolovaná po nekonečno pre ONIVYDE pegylated liposomal a AUC_{24h} pre nelipozomálny irinotekán)

C_{max} = maximálna koncentrácia v plazme

t_{1/2} efektívny = efektívny polčas

^aHodnoty sú stanovené z analýzy populačnej farmakokinetiky

^bN = 353 zodpovedá všetkým jedincom zahrnutým v analýze populačnej farmakokinetiky

^cHodnoty boli získané zo zverejnených údajov [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91]

Distribúcia

Priame meranie lipozomálneho irinotekánu ukazuje, že 95 % irinotekánu ostáva počas cirkulácie zapuzdrených v lipozóme. Nelipozomálny irinotekán vykazuje veľký distribučný objem (138 l/m²). Distribučný objem ONIVYDE pegylated liposomal pri dávke 70 mg/m² bol 2,6 l/m², čo naznačuje, že ONIVYDE pegylated liposomal sa prevažne zdržuje v priestore vaskulárnej tekutiny.

Viazanie ONIVYDE pegylated liposomal na proteíny v plazme je zanedbateľné (< 0,44 % celkového irinotekánu v ONIVYDE pegylated liposomal). Väzba nelipozomálneho irinotekánu na proteíny v plazme je stredná (30 % až 68 %) a SN-38 sa na proteíny v ľudskej plazme viaže veľmi pevne (približne 95 %).

Biotransformácia

Irinotekán uvoľnený z lipozomálneho puzdra má podobnú metabolickú cestu ako nelipozomálny irinotekán.

Metabolická premena irinotekánu na aktívny metabolit SN-38 je sprostredkovaná enzýmami karboxylesterázy. *Štúdie in vitro* naznačujú, že irinotekán, SN-38 a ďalší metabolit, aminopentán karboxylová kyselina (APC), neinhibujú izoenzy my cytochrómu P-450. SN-38 je následne konjugovaný prevažne enzýmom UDP-glukuronosyltransferáza 1A1 (UGT1A1) a vzniká glukuronidový metabolit. Aktivita UGT1A1 je znížená u jedincov s genetickým polymorfizmom, ktorý vedie k zníženej aktivite enzýmov, napr. polymorfizmus UGT1A1*28. V analýze populačnej farmakokinetiky u pacientov liečených ONIVYDE pegylated liposomal s použitím výsledkov z podskupiny s testovaním genotypu UGT1A1*28, v ktorej bola analýza prispôbená na nižšiu dávku podávanú pacientom, ktorí sú homozygotní pre alelu UGT1A1*28, mali pacienti, ktorí sú homozygotní pre túto alelu (N = 14), priemerné rovnovážne koncentrácie celkového SN-38 1,06 ng/ml a u pacientov, ktorí nie sú homozygotní pre túto alelu (N = 244), bola táto hodnota 0,95 ng/ml.

Eliminácia

Dispozícia ONIVYDE pegylated liposomal a nelipozomálneho irinotekánu nebola u ľudí plne objasnená.

Vylučovanie nelipozomálneho irinotekánu močom predstavuje 11 % až 20 %, SN-38 < 1 % a glukuronidu SN-38 3 %. Kumulatívna exkrécia irinotekánu a jeho metabolitov (SN-38 a glukuronidu SN-38) žlčou a močom počas 48 hodín po podaní nelipozomálneho irinotekánu sa u dvoch pacientov pohybovala v rozmedzí približne 25 % (100 mg/m²) až 50 % (300 mg/m²).

Poškodenie funkcie obličiek

Neuskutočnila sa žiadna špecifická farmakokinetická štúdia u pacientov s poškodením funkcie obličiek. V analýze populačnej farmakokinetiky nemalo mierne až stredne závažné poškodenie funkcie obličiek žiadny účinok na expozíciu celkovému SN-38 po prispôbení dávky podľa plochy telesného povrchu (Body Surface Area, BSA). Analýza zahŕňala 68 pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (CL_{cr} 30 – 59 ml/min), 147 pacientov s miernym poškodením funkcie obličiek (CL_{cr} 60 – 89 ml/min) a 135 pacientov s normálnou funkciou obličiek (CL_{cr} > 90 ml/min). K dispozícii nie sú dostatočné údaje u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (CL_{cr} < 30 ml/min), ktoré by umožnili posúdiť účinok na farmakokinetiku (pozri časti 4.2 a 4.4).

Poškodenie funkcie pečene

Neuskutočnila sa žiadna špecifická farmakokinetická štúdia u pacientov s poškodením funkcie pečene. V analýze populačnej farmakokinetiky mali pacienti s východiskovými koncentraciami celkového bilirubínu 1 – 2 mg/dl (n = 19) priemerné rovnovážne koncentrácie celkového SN-38 zvýšené o 37 % (0,98 [95 % CI: 0,94 – 1,02] a 1,29 [95 % CI: 1,11 – 1,5] ng/ml) v porovnaní s pacientmi s východiskovými koncentraciami bilirubínu < 1 mg/dl (n = 329). Zvýšené koncentrácie ALT/AST však nemali žiadny vplyv na koncentrácie celkového SN-38. K dispozícii nie sú žiadne údaje u pacientov s celkovým bilirubínom vyšším ako 2-násobok ULN.

Ďalšie osobitné populácie

Vek a pohlavie

Analýza populačnej farmakokinetiky u pacientov vo veku 28 až 87 rokov, z ktorých 11 % bolo vo veku ≥ 75 rokov, naznačuje, že vek nemá žiadny klinicky významný účinok na expozíciu irinotekánu a SN-38.

Analýza populačnej farmakokinetiky u 196 pacientov mužského pohlavia a 157 pacientov ženského pohlavia naznačuje, že pohlavie nemá žiadny klinicky významný účinok na expozíciu irinotekánu a SN-38 po prispôbení ploche telesného povrchu (body surface area, BSA).

Etnicita

Analýza populačnej farmakokinetiky naznačuje, že Aziati majú o 56 % nižšiu priemernú rovnovážnu koncentráciu celkového irinotekánu (3,93 [95 % CI: 3,68 – 4,2] a 1,74 [95 % CI: 1,58 – 1,93] mg/l) a o 8 % vyššiu priemernú rovnovážnu koncentráciu celkového SN-38 (0,97 [95 % CI: 0,92 – 1,03] a 1,05 [95 % CI: 0,98 – 1,11] ng/ml) ako belosi.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V súhrnnej analýze u 353 pacientov boli vyššie plazmatické hodnoty C_{max} SN-38 spojené so zvýšenou pravdepodobnosťou výskytu neutropénie a vyššie plazmatické hodnoty C_{max} irinotekánu so zvýšenou pravdepodobnosťou výskytu hnačky.

V klinickom skúšaní preukazujúcom účinnosť ONIVYDE pegylated liposomal boli vyššie plazmatické expozície celkovému irinotekánu a SN-38 u pacientov v liečebnej skupine s ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV spojené s dlhším celkovým prežívaním a prežívaním bez progresie, ako aj s vyššou mierou objektívnej odpovede.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity s jednorazovou a opakovanou dávkou u myši, potkanov a psov boli cieľovými orgánmi toxicity gastrointestinálny trakt a hematologický systém. Závažnosť účinkov súvisela s dávkou a bola reverzibilná. Hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) u potkanov a psov po 90 minútovej intravenózne infúzii ONIVYDE pegylated liposomal podávanej každé 3 týždne počas 18 týždňov bola 155 mg/m². Vo farmakologických štúdiách bezpečnosti u psov sa nezistil žiadny účinok ONIVYDE pegylated liposomal na kardiovaskulárne, hemodynamické, elektrokardiografické alebo respiračné parametre pri dávkach do 18 mg/kg alebo 360 mg/m². V štúdiách toxicity s opakovanou dávkou u potkanov neboli pozorované žiadne zistenia poukazujúce na toxicitu súvisiacu s centrálnym nervovým systémom.

Genotoxický a karcinogénny potenciál

Neuskutočnili sa žiadne štúdie genotoxicity s ONIVYDE pegylated liposomal. Nelipozomálny irinotekán a SN-38 boli genotoxické *in vitro* v teste chromozomálnych aberácií v bunkách CHO, ako aj v mikronukleárnom teste *in vivo* na myšiach. V iných štúdiách s irinotekánom sa však v Amesovom teste žiadny mutagénny potenciál nedokázal.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity s ONIVYDE pegylated liposomal. U potkanov liečených nelipozomálnym irinotekánom jedenkrát týždenne počas 13 týždňov v maximálnej dávke 150 mg/m² nebol hlásený vznik žiadnych nádorov súvisiacich s liečbou 91 týždňov po ukončení liečby. V týchto podmienkach sa v súvislosti s dávkou pozoroval výrazný lineárny trend výskytu kombinovaných endometriálnych stromálnych polypov v rohoch maternice a endometriálnych stromálnych sarkómov. Vzhľadom na mechanizmus účinku sa má za to, že irinotekán má karcinogénny potenciál.

Reprodukčná toxicita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity s ONIVYDE pegylated liposomal. Nelipozomálny irinotekán bol teratogénny u potkanov a králikov v dávkach nižších ako ľudská liečebná dávka. U mláďat potkanov, ktoré sa narodili liečeným zvieratám a mali externé abnormality, bol preukázaný pokles fertility. Tento pokles nebol pozorovaný u morfológicky normálnych mláďat. U gravidných potkanov bol pozorovaný pokles hmotnosti placenty a u potomkov zníženie životaschopnosti plodu a zvýšenie behaviorálnych abnormalít. Nelipozomálny irinotekán spôsoboval atrofiu mužských reprodukčných orgánov u potkanov a psov po viacerých denných dávkach 20 mg/kg a 0,4 mg/kg. Tieto účinky boli reverzibilné po ukončení liečby.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Lipidy tvoriace lipozómy

1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholín (DSPC)

Cholesterol

N-(karbonyl-metoxypolyetylén glykol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfoetanolamín (MPEG-2000-DSPE)

Ďalšie pomocné látky

Oktasulfát sacharózy

kyselina 2- [4- (2-hydroxyetyl)piperazín-1-yl] etánsulfónová (tlmivý roztok HEPES)

Chlorid sodný

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

ONIVYDE pegylated liposomal sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Po riedení

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného koncentráту na infúziu disperziu bola preukázaná po dobu do 6 hodín pri teplote 15 – 25 °C alebo po dobu najviac 24 hodín pri uchovávaní v chladničke (2 °C – 8 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek okamžite použiť. Ak nie je použitý ihneď, za dĺžku a podmienky skladovania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu I so sivou chlorobutylovou zátkou a hliníkovým uzáverom s odklápacím viečkom s obsahom 10 ml koncentrátu.

Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

ONIVYDE pegylated liposomal je cytotoxický liek a zaobchádzanie s ním si vyžaduje opatrnosť. Pri zaobchádzaní alebo podávaní ONIVYDE pegylated liposomal sa odporúča používať rukavice, okuliare a ochranné oblečenie. V prípade kontaktu disperzie s pokožkou sa má pokožka ihneď dôkladne umyť mydlom a vodou. V prípade kontaktu disperzie so sliznicami sa sliznice majú dôkladne vypláchnuť vodou. Tehotné ženy nemajú s ONIVYDE pegylated liposomal pracovať z dôvodu cytotoxickej povahy lieku.

Príprava disperzie a podávanie

ONIVYDE pegylated liposomal sa dodáva ako sterilná lipozomálna disperzia v koncentrácii 4,3 mg/ml a pred podaním sa musí zriediť. Na prípravu disperzie s príslušnou dávkou zriedíte ONIVYDE pegylated liposomal s 5 % injekčným roztokom glukózy alebo injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) na konečný objem 500 ml. Zmiešajte zriedenú disperziu jemným otáčaním. Zriedená disperzia je číra až mierne biela alebo mierne opaleskujúca bez viditeľných častíc.

ONIVYDE pegylated liposomal sa má podávať pred LV, po ktorom nasleduje 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal sa nesmie podávať ako bolusová injekcia ani ako nezriedená disperzia.

Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické techniky. ONIVYDE pegylated liposomal je určený len na jednorazové použitie.

Je potrebné postupovať opatrne, aby sa zabránilo extravazácii a miesto infúzie treba sledovať pre prípad prejavov zápalu. Ak dôjde k extravazácii, odporúča sa vypláchnuť miesto injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) a/alebo sterilizovanou vodou a aplikovať ľad.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1130/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. októbra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2020

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.