

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ONIVYDE 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka 10 ml koncentratu zawiera równoważnik 50 mg trójwodnego chlorowodoru irynotekanu (w postaci soli siarczanu sacharozy i irynotekanu w pegylowanych liposomach), co odpowiada 43 mg irynotekanu.

Jeden ml koncentratu zawiera równoważnik 5 mg trójwodnego chlorowodoru irynotekanu (w postaci soli siarczanu sacharozy i irynotekanu w pegylowanych liposomach), co odpowiada 4,3 mg irynotekanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

1 ml koncentratu zawiera 0,144 mmol (3,31 mg) sodu.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Biała lub żółtawa, nieprzezroczysta, izotoniczna dyspersja liposomowa.
Koncentrat charakteryzuje się pH wynoszącym 7,2 i osmolalnością 295 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie gruczolakoraka trzustki z przerzutami, w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i leukoworyną (LV), u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy ONIVYDE (irynotekan liposomowy) powinien być przepisywany i podawany pacjentom przez fachowy personel medyczny mający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

ONIVYDE (irynotekan liposomowy) nie jest równoważny z nieliposomowymi preparatami zawierającymi irynotekan i nie należy ich stosować zamiennie.

Dawkowanie

Produkt leczniczy ONIVYDE, leukoworynę i 5-fluorouracyl należy podawać w takiej właśnie kolejności. Zalecane dawkowanie i schemat podawania obejmuje podawanie w dwutygodniowych odstępach produktu leczniczego ONIVYDE w dawce 80 mg/m² pc. dożylnie w ciągu 90 minut, następnie leukoworyny w dawce 400 mg/m² pc. dożylnie w ciągu 30 minut, a następnie 5-FU w dawce 2400 mg/m² pc. dożylnie w ciągu 46 godzin. Produkt leczniczy ONIVYDE nie powinien być podawany w monoterapii.

U pacjentów o stwierdzonym genotypie homozygotycznym pod względem allelu UGT1A1*28 (patrz punkty 4.8 i 5.1) należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej produktu leczniczego ONIVYDE (irynotekan liposomowy) do 60 mg/m² pc. W następnych cyklach można rozważyć zwiększenie dawki produktu leczniczego ONIVYDE do 80 mg/m² pc., o ile będzie ona tolerowana.

Premedykacja

Zaleca się stosowanie u pacjentów premedykacji standardowymi dawkami deksametazonu (lub równoważnego kortykosteroidu) w połączeniu z antagonistą 5-HT₃ (lub innym środkiem przeciwwymiotnym) co najmniej 30 minut przed infuzją produktu leczniczego ONIVYDE.

Modyfikacje dawek

Wszelkie modyfikacje dawek powinny odbywać się w oparciu o najcięższe stwierdzone dotychczas działanie toksyczne. Dawka LV nie wymaga modyfikacji. W przypadku toksyczności stopnia 1. i 2. nie ma zalecanych modyfikacji dawki. Modyfikacje dawkowania podsumowane w tabeli 1 i w tabeli 2 zalecane są w ramach postępowania z toksycznością stopnia 3. lub 4. wynikającą z podania produktu leczniczego ONIVYDE.

W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie produktem leczniczym ONIVYDE od dawki 60 mg/m² pc., u których dawka ta nie została zwiększona do 80 mg/m² pc., zalecana pierwsza redukcja dawki jest do poziomu 50 mg/m² pc., a druga redukcja dawki do poziomu 40 mg/m² pc. U pacjentów, u których konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki należy przerwać leczenie.

W przypadku pacjentów o stwierdzonym genotypie homozygotycznym pod względem allelu UGT1A1*28, u których nie doszło do toksyczności związanej z podaniem leku w pierwszym cyklu terapii (dawka zmniejszona 60 mg/m² pc.) można w kolejnych cyklach zwiększyć całkowitą dawkę do 80 mg/m² pc., w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawkowania produktów leczniczych ONIVYDE + 5-FU/LV w przypadku toksyczności stopnia 3. i 4. u pacjentów niehomozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28

<i>Stopień toksyczności (wartość) w oparciu o kryteria NCI CTCAE ver. 4.0¹</i>	Modyfikacja dawkowania ONIVYDE/5-FU (u pacjentów niehomozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28)	
Toksyczność hematologiczna		
<u>Neutropenia</u>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed osiągnięciem bezwzględnej liczby neutrofilii na poziomie $\geq 1500/\text{mm}^3$.	
<u>Stopień 3 lub stopień 4 (< 1000/mm³) lub gorączka neutropeniczna</u>	<i>Pierwsze wystąpienie</i>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE do 60 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o 25% (1800 mg/m ² pc.).
	<i>Drugie wystąpienie</i>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE do 50 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o dodatkowe 25% (1350 mg/m ² pc.).
	<i>Trzecie wystąpienie</i>	Przerwać leczenie.
<u>Małopłytkowość</u> <u>Leukopenia</u>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed osiągnięciem liczby płytek na poziomie $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$. Modyfikacje dawek w przypadku leukopenii i małopłytkowości oparte są na stopniu toksyczności według NCI CTCAE i są takie same jak zalecane powyżej w przypadku neutropenii.	
Toksyczność niehematologiczna²		

<i>Stopień toksyczności (wartość) w oparciu o kryteria NCI CTCAE ver. 4.0¹</i>	Modyfikacja dawkowania ONIVYDE/5-FU (u pacjentów niehomozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28)	
Biegunka	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem biegunki do stopnia ≤1. (2–3 stolce na dobę więcej niż przed leczeniem).	
Stopień 2	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem biegunki do stopnia ≤1. (2–3 stolce na dobę więcej niż przed leczeniem).	
Stopień 3 lub 4	Pierwsze wystąpienie	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE do 60 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o 25% (1800 mg/m ² pc.).
	Drugie wystąpienie	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE do 50 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o dodatkowe 25% (1350 mg/m ² pc.).
	Trzecie wystąpienie	Przerwać leczenie.
Nudności/wymioty	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem nudności/wymiotów do stopnia ≤1. lub poziomemu wyjściowemu.	
Stopień 3 lub 4 (pomimo użycia leków przeciwwymiotnych)	Pierwsze wystąpienie	Zoptymalizować leczenie przeciwwymiotne. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE do 60 mg/m ² pc.
	Drugie wystąpienie	Zoptymalizować leczenie przeciwwymiotne. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE do 50 mg/m ² pc.
	Trzecie wystąpienie	Przerwać leczenie.
Toksyczność dotycząca wątroby, nerek, układu oddechowego lub inna² Stopień 3 lub 4	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem działania niepożądanego do stopnia ≤1.	
	Pierwsze wystąpienie	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE do 60 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o 25% (1800 mg/m ² pc.).
	Drugie wystąpienie	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE do 50 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o dodatkowe 25% (1350 mg/m ² pc.).
Trzecie wystąpienie	Przerwać leczenie.	
Reakcja anafilaktyczna	Pierwsze wystąpienie	Przerwać leczenie.

¹ NCI CTCAE ver. 4.0 = wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych według National Cancer Institute (NCI), wersja 4.0.

² Z wyłączeniem astenii i jadłowstrętu; astenia i jadłowstręt stopnia 3. nie wymagają modyfikacji dawki.

Tabela 2: Zalecane modyfikacje dawkowania produktów leczniczych ONIVYDE + 5-FU/LV w przypadku toksyczności stopnia 3. i 4. u pacjentów homozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28

<i>Stopień toksyczności (wartość) w oparciu o kryteria NCI CTCAE ver. 4.0¹</i>	Modyfikacja dawkowania ONIVYDE/5-FU (u pacjentów homozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28 bez wcześniejszego zwiększenia dawki do 80 mg/m² pc.)	
Działania niepożądane², stopień 3 lub 4	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem działania niepożądanego do stopnia ≤1.	
	<i>Pierwsze wystąpienie</i>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE do 50 mg/m ² pc. Zmiana dawki 5-FU taka jak w tabeli 1.
	<i>Drugie wystąpienie</i>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE do 40 mg/m ² pc. Zmiana dawki 5-FU taka jak w tabeli 1.
	<i>Trzecie wystąpienie</i>	Przerwać leczenie.

¹ NCI CTCAE ver. 4.0 — wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych według National Cancer Institute (NCI), wersja 4.0.

² Z wyłączeniem astenii i jadłowstrętu; astenia i jadłowstręt stopnia 3. nie wymagają modyfikacji dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono oddzielnego badania produktu leczniczego ONIVYDE u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy unikać stosowania produktu leczniczego ONIVYDE u pacjentów ze stężeniem bilirubiny >2,0 mg/dl lub aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT) >2,5 raza powyżej górnej granicy normy (GGN) lub > 5-krotnością GGN w przypadku obecności przerzutów do wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono oddzielnego badania produktu leczniczego ONIVYDE u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Modyfikacja dawki nie jest zalecana u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ONIVYDE u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLCr <30 ml/min).

Pacjenci w podeszłym wieku

Czterdzieści jeden procent (41%) pacjentów leczonych produktem ONIVYDE w programie badań klinicznych miało ≥65 lat. Nie jest zalecana modyfikacja dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ONIVYDE u dzieci i młodzieży w wieku ≤18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy ONIVYDE przeznaczony jest do podania dożylnego. Przed podaniem koncentrat musi zostać rozcieńczony, a następnie podany w pojedynczej infuzji dożylną trwającej 90 minut. Aby uzyskać więcej informacji, patrz punkt 6.6.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
ONIVYDE jest cytotoksycznym produktem leczniczym. Podczas przygotowywania produktu leczniczego ONIVYDE lub podawania go zaleca się stosowanie rękawic, okularów i odzieży ochronnej. Kobiety z personelu będące w ciąży nie powinny przygotowywać i (lub) podawać produktu leczniczego ONIVYDE.

4.3 Przeciwwskazania

Stwierdzona ciężka nadwrażliwość na irynotekan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy ONIVYDE jest liposomowym preparatem irynotekanu o innych właściwościach farmakokinetycznych niż irynotekan nieliposomowy. Stężenie dawki i moc są inne niż w przypadku preparatów irynotekanu nieliposomowego.

ONIVYDE nie jest równoważny z innymi nieliposomowymi preparatami zawierającymi irynotekan i nie należy ich stosować zamiennie.

U ograniczonej liczby osób leczonych wcześniej irynotekaniem nieliposomowym nie wykazano korzystnego wpływu produktu leczniczego ONIVYDE.

Mielosupresja/neutropenia

Podczas leczenia z zastosowaniem produktu ONIVYDE zaleca się monitorowanie pełnej morfologii krwi. Pacjenci powinni mieć świadomość ryzyka wystąpienia neutropenii oraz znaczenia wystąpienia gorączki. Mediana czasu do osiągnięcia wystąpienia minimalnego stężenia neutrofilów w neutropenii stopnia ≥ 3 wyniosła 23 dni (zakres 8–104) po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego ONIVYDE. Gorączkę neutropeniczną (temperatura ciała $>38^{\circ}\text{C}$ i liczba neutrofilów ≤ 1000 komórek/ mm^3) należy w trybie pilnym poddać leczeniu szpitalnemu z dożylnym podaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego ONIVYDE w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej lub zmniejszenia bezwzględnej liczby neutrofilów poniżej wartości 1500 komórek/ mm^3 . U pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami leczonych produktem ONIVYDE obserwowano przypadki posocznicy z gorączką neutropeniczną, a w konsekwencji wstrząsu septycznego o skutku śmiertelnym.

U pacjentów, u których doszło do ciężkich zdarzeń hematologicznych, zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie leku (patrz punkt 4.2). Pacjenci z ciężką niewydolnością szpiku kostnego nie powinni być leczeni produktem leczniczym ONIVYDE.

Wcześniejsza radioterapia w obrębie jamy brzusznej zwiększa ryzyko ciężkiej neutropenii i gorączki neutropenicznej po podaniu produktu leczniczego ONIVYDE. Zaleca się dokładne monitorowanie morfologii krwi, a u pacjentów po radioterapii jamy brzusznej należy rozważyć użycie czynników wzrostu komórek szpiku. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia pacjentów produktem leczniczym ONIVYDE i przez napromieniowanie.

U pacjentów z deficytem glukuronidacji bilirubiny, na przykład tych z zespołem Gilberta, ryzyko wystąpienia supresji szpiku kostnego w wyniku leczenia produktem ONIVYDE może być podwyższone.

W porównaniu z pacjentami rasy białej, u pacjentów rasy żółtej istnieje podwyższone ryzyko ciężkiej neutropenii i gorączki neutropenicznej po zastosowaniu terapii produktami leczniczymi ONIVYDE + 5-FU/LV (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Działania immunosupresyjne i szczepionki

Podawanie żywych lub żywych-atenuowanych szczepionek pacjentom z osłabioną odpornością w wyniku stosowania leków chemioterapeutycznych, w tym produktu leczniczego ONIVYDE, może prowadzić do wystąpienia poważnych lub śmiertelnych zakażeń. W związku z powyższym należy unikać szczepienia pacjentów z użyciem żywych szczepionek. Można podawać szczepionki zabite lub inaktywowane, ale odpowiedź na nie może być obniżona.

Interakcje z silnymi induktorami CYP3A4

Produktu leczniczego ONIVYDE nie należy podawać z silnymi induktorami enzymu CYP3A4, takimi jak leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, fenobarbital lub karbamazepina), ryfampina, ryfabutyna oraz ziele dziurawca, z wyjątkiem przypadków braku innych możliwości terapeutycznych. Nie określono odpowiedniej dawki początkowej do stosowania u pacjentów przyjmujących te leki przeciwdrgawkowe czy inne silne induktory. Należy rozważyć możliwość zastąpienia takiego leczenia metodami nieindukującymi enzymu na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem produktu leczniczego ONIVYDE (patrz punkt 4.5).

Interakcje z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub silnymi inhibitorami UGT1A1

Produktu leczniczego ONIVYDE nie należy podawać z silnymi inhibitorami enzymu CYP3A4 (np. sokiem grejpfrutowym, klarytromycyną, indynawirem, itrakonazolem, lopinawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telaprewirem, worykonazolem). Silne inhibitory CYP3A4 należy odstawić co najmniej 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego ONIVYDE.

Produktu leczniczego ONIVYDE nie należy podawać z silnymi inhibitorami UGT1A (np. atazanawirem, gemfibrozylem, indynawirem), z wyjątkiem przypadków braku innych możliwości terapeutycznych.

Biegunka

Biegunka może wystąpić jako reakcja wczesna (początek ≤ 24 godziny po rozpoczęciu leczenia produktem ONIVYDE) lub późna (> 24 godziny) (patrz punkt 4.8).

O ile nie istnieją przeciwwskazania, u pacjentów z wczesną biegunką należy rozważyć profilaktyczne lub terapeutyczne użycie atropiny. Pacjentów należy poinformować o ryzyku opóźnionej biegunki mogącej mieć skutki wyniszczające lub, w rzadkich przypadkach, zagrażające życiu w związku z faktem, że utrzymujący się rzadki lub wodnisty stolec może prowadzić do odwodnienia, zaburzenia równowagi elektrolitowej, zapalenia okrężnicy, owrzodzenia przewodu pokarmowego, zakażenia lub posocznicy.

Gdy tylko wystąpi pierwszy płynny stolec, pacjent powinien zacząć pić duże ilości napojów zawierających elektrolity. Pacjenci powinni dysponować loperamidem (lub produktem równoważnym) w celu ewentualnego rozpoczęcia leczenia późnej biegunki. Leczenie loperamidem należy włączyć przy pierwszym wystąpieniu słabo zwartego lub luźnego stolca albo też przy pierwszym wystąpieniu częstszego niż zwykle oddawania stolca. Loperamid należy stosować do momentu aż upłynie co najmniej 12 godzin bez biegunki.

W przypadku utrzymywania się biegunki u pacjenta leczonego loperamidem przez okres dłuższy niż 24 godziny należy rozważyć dodanie wspomagających antybiotyków doustnych (np. fluorochinolonu przez 7 dni). Loperamidu nie wolno stosować przez czas dłuższy niż kolejne 48 godzin z uwagi na ryzyko wystąpienia porażennej niedrożności jelita. W przypadku utrzymywania się biegunki przez dłużej niż 48 godzin należy przerwać podawanie loperamidu, rozpocząć monitorowanie i uzupełnianie elektrolitów oraz kontynuować wspomagającą antybiotykoterapię aż do ustąpienia objawów towarzyszących.

Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii produktem leczniczym ONIVYDE przed zmniejszeniem biegunki do stopnia ≤ 1 . (2–3 stolce na dobę częściej niż przed leczeniem). Produktu leczniczego ONIVYDE nie wolno podawać pacjentom z niedrożnością jelita i przewlekłym zapaleniem jelit aż do ich ustąpienia.

Po wystąpieniu biegunki stopnia 3. lub 4. należy zmniejszyć kolejną dawkę produktu leczniczego ONIVYDE (patrz punkt 4.2).

Reakcje cholinergiczne

Biegunce o wczesnym początku mogą towarzyszyć objawy cholinergiczne, takie jak nieżyt nosa, zwiększone ślinienie, zaczerwienienie, pocenie się, bradykardia, zwężenie źrenic i zbyt intensywna perystaltyka jelit. W przypadku objawów cholinergicznym należy podać atropinę.

Ostre reakcje na infuzję i reakcje powiązane

U pacjentów leczonych produktem ONIVYDE zgłaszano przypadki występowania reakcji na infuzję przejawiających się głównie wysypką, pokrzywką, obrzękiem okołoczodołowym lub świądem. Nowe zdarzenia (wszystkie stopnia 1. lub 2.) występowały na ogół we wczesnym okresie leczenia produktem ONIVYDE; zaledwie u 2 spośród 10 odnotowanych pacjentów zdarzenia te występowały po podaniu piątej dawki. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym ostrej reakcji na infuzję. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie produktu leczniczego ONIVYDE.

Po operacji Whipple'a

U pacjentów po operacji Whipple'a występuje większe ryzyko poważnych zakażeń po podaniu produktu leczniczego ONIVYDE w połączeniu z 5-FU i leukoworyną (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia ewentualnych objawów zakażenia.

Toksyczność płucna

U pacjentów przyjmujących irynotekan nieliposomowy obserwowano przypadki wystąpienia śródmiąższowych chorób płuc prowadzących do zgonów. Podczas badań klinicznych z wykorzystaniem produktu leczniczego ONIVYDE nie zgłaszano występowania przypadków chorób śródmiąższowych płuc. Czynniki ryzyka obejmują wcześniejszą chorobę płuc, przyjmowanie pneumotoksycznych produktów leczniczych lub czynników stymulujących powstawanie kolonii oraz wcześniejszą radioterapię. Pacjentów z czynnikami ryzyka należy uważnie monitorować przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem ONIVYDE w celu wykrycia ewentualnych objawów ze strony układu oddechowego. U niewielkiego odsetka pacjentów włączonych do badania klinicznego irynotekaniem w radiogramach klatki piersiowej stwierdzano obecność zmian siateczkowo-guzkowych. Wystąpienie lub nasilenie istniejącej duszności, kaszlu i gorączki powinno skutkować przerwaniem leczenia produktem ONIVYDE do momentu wykonania badań diagnostycznych. U pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem śródmiąższowej choroby płuc produkt leczniczy ONIVYDE należy odstawić.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z hiperbilirubinemią obserwowano wyższe stężenia całkowite SN-38 (patrz punkt 5.2), co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem neutropenii. W grupie pacjentów z całkowitym stężeniem bilirubiny w zakresie 1,0–2,0 mg/dl należy często monitorować pełną morfologią krwi. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny >2 razy powyżej górnej granicy normy [GGN]; stężenie aminotransferaz >5 razy powyżej GGN). Należy zachować ostrożność, gdy produkt leczniczy ONIVYDE jest podawany w skojarzeniu z innymi lekami hepatotoksycznymi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącym zaburzeniem czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego ONIVYDE u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z niedowagą (wskaźnik masy ciała $<18,5 \text{ kg/m}^2 \text{ pc.}$)

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę produktów leczniczych ONIVYDE + 5-FU/LV u 5 z 8 pacjentów z niedowagą wystąpiły reakcje niepożądane stopnia 3. lub 4., przeważnie mielosupresja, natomiast u 7 na 8 pacjentów była konieczna modyfikacja dawki, np. opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestania podawania leku. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego ONIVYDE u pacjentów z wskaźnikiem masy ciała $<18,5 \text{ kg/m}^2 \text{ pc.}$

Substancje pomocnicze

1 ml produktu leczniczego ONIVYDE zawiera 0,144 mmol (3,31 mg) sodu. Należy to uwzględnić w przypadku osób na diecie o kontrolowanej zawartości sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje na temat interakcji leków z produktem leczniczym ONIVYDE pochodzą z opublikowanej literatury naukowej dotyczącej irynotekanu nieliposomowego.

Interakcje mające wpływ na stosowanie produktu leczniczego ONIVYDE

Silne induktory CYP3A4

U pacjentów otrzymujących równocześnie irynotekan nieliposomowy oraz indukujące enzym CYP3A4 leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, fenobarbital lub karbamazepina) występuje znacząco mniejsza ekspozycja na irynotekan (redukcja AUC o 12% dla preparatów z zielem dziurawca, 57–79% dla fenytoiny, fenobarbitalu lub karbamazepiny) i SN-38 (redukcja AUC o 42% dla preparatów z zielem dziurawca, 36–92% dla fenytoiny, fenobarbitalu lub karbamazepiny). W związku z powyższym równoległe podawanie produktu leczniczego ONIVYDE z induktorami CYP3A4 może zmniejszać ustrojową ekspozycję na produkt leczniczy ONIVYDE.

Silne inhibitory CYP3A4 oraz inhibitory UGT1A1

U pacjentów otrzymujących równocześnie irynotekan nieliposomowy i ketokonazol będący inhibitorem CYP3A4 i UGT1A1 stwierdzano zwiększenie ekspozycji na SN-38 o 109%. W związku z powyższym równoległe podawanie produktu leczniczego ONIVYDE z innymi inhibitorami CYP3A4 (np. sokiem grejpfrutowym, klarytromycyną, indynawirem, itrakonazolem, lopinawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telaprewirem, worykonazolem) może zwiększać ustrojową ekspozycję na produkt leczniczy ONIVYDE. W oparciu o interakcję między irynotekanem nieliposomowym a ketokonazolem równoległe podawanie produktu leczniczego ONIVYDE z innymi inhibitorami UGT1A1 (np. atazanawirem, gemfibrozylem, indynawirem) może również zwiększać ustrojową ekspozycję na produkt leczniczy ONIVYDE.

W oparciu o wyniki populacyjnej analizy farmakokinetycznej równoległe podawanie produktów leczniczych ONIVYDE + 5-FU/LV nie zmienia farmakokinetyki produktu leczniczego ONIVYDE.

Nie są znane żadne interakcje produktu leczniczego ONIVYDE (irynotekan liposomowy) z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny podczas leczenia i 1 miesiąc po zakończeniu leczenia produktem ONIVYDE stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Mężczyźni w trakcie przyjmowania leku ONIVYDE i przez 4 miesiące po jego zakończeniu powinni stosować prezerwatywy.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego ONIVYDE u kobiet w ciąży. Produkt leczniczy ONIVYDE podawany kobietom ciężarnym może uszkadzać płód, ponieważ wykazano embriotoksyczne i teratogenne działanie głównego składnika produktu, tj. irynotekanu, u zwierząt (patrz punkt 5.3). Dlatego w oparciu o wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania irynotekanu nie należy stosować produktu leczniczego ONIVYDE w okresie ciąży, o ile nie jest to wyraźnie konieczne. W przypadku stosowania produktu leczniczego ONIVYDE w trakcie ciąży lub w przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia pacjentkę należy poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy ONIVYDE lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych reakcji na produkt leczniczy ONIVYDE u karmionych piersią niemowląt, produkt leczniczy ONIVYDE jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Pacjentki nie powinny karmić piersią przez jeden miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Brak wystarczających danych dotyczących wpływu produktu leczniczego ONIVYDE na płodność ludzi. W przypadku irynotekanu nieliposomowego podawanego w dawkach wielokrotnych w badaniach na zwierzętach stwierdzano atrofię męskich i żeńskich narządów rozrodczych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy ONIVYDE wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie leczenia pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Poniższe działania niepożądane, uznane za potencjalnie lub prawdopodobnie związane z produktem leczniczym ONIVYDE, stwierdzono u 264 pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami, z czego 147 otrzymywało produkt leczniczy ONIVYDE w monoterapii (120 mg/m² pc.), natomiast 117 otrzymywało produkt leczniczy ONIVYDE (80 mg/m² pc.) w połączeniu z 5-FU/LV.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (częstość $\geq 20\%$) związanymi z produktami leczniczymi ONIVYDE + 5-FU/LV były: biegunka, nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu, neutropenia, zmęczenie, astenia, niedokrwistość, zapalenie jamy ustnej i gorączka. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) związanymi z terapią produktem leczniczym ONIVYDE były biegunka, wymioty, gorączka neutropeniczna, nudności, gorączka, posocznica, odwodnienie, wstrząs septyczny, zapalenie płuc, ostra niewydolność nerek i małopłytkowość.

Częstości występowania działań niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia wynosiły 11% w przypadku grupy przyjmującej produkty lecznicze ONIVYDE + 5-FU/LV oraz 12% w przypadku grupy poddawanej monoterapii.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były zakażenie i biegunka w przypadku grupy przyjmującej produkty lecznicze ONIVYDE + 5-FU/LV oraz wymioty i biegunka w przypadku grupy poddawanej monoterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem leczniczym ONIVYDE podsumowano poniżej i przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania (Tabela 3). W obrębie każdej klasy układów i narządów oraz kategorii częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości występowania zastosowane w odniesieniu do działań niepożądanych są następujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)**.

Tabela 3: Działania niepożądane zgłaszane w przypadku terapii produktem leczniczym ONIVYDE w badaniu klinicznym NAPOLI-1

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA*	Częstość występowania działania niepożądanego**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Często</u> : wstrząs septyczny, posocznica, zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, zapalenie żołądka i jelit, kandydoza jamy ustnej <u>Niezbyt często</u> : posocznica w następstwie zakażenia dróg żółciowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> : neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość <u>Często</u> : limfopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Niezbyt często</u> : nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> : hipokaliemia, hipomagnezemia, odwodnienie, utrata apetytu <u>Często</u> : hipoglikemia, hiponatremia, hipofosfatemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Często</u> : bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> : zawroty głowy <u>Często</u> : zespół cholinergiczny, zaburzenia smaku
Zaburzenia serca	<u>Często</u> : niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> : zator płucny, zator, zakrzepica żył głębokich <u>Niezbyt często</u> : zakrzepica
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Często</u> : duszność, dysfonia <u>Niezbyt często</u> : niedotlenienie
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> : biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej <u>Często</u> : zapalenie okrężnicy, hemoroidy <u>Niezbyt często</u> : zapalenie przełyku, zapalenie odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> : hypoalbuminemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> : łysienie <u>Niezbyt często</u> : wysypka plamisto-grudkowa, zmiana zabarwienia paznokci
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u> : ostra niewydolność nerek

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA*	Częstość występowania działania niepożądanego**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Bardzo często:</i> gorączka, obrzęk obwodowy, zapalenie błon śluzowych, zmęczenie, astenia <i>Często:</i> reakcje związane z infuzją, obrzęk
Badania diagnostyczne	<i>Bardzo często:</i> zmniejszenie masy ciała <i>Często:</i> zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego

* MedDRA, wersja 14.1.

** Rzadkiego występowania nie można ocenić na podstawie badania NAPOLI-1 ze względu na niewielki rozmiar próby.

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniu klinicznym NAPOLI-1 zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Mielosupresja

Mielosupresja (neutropenia/leukopenia, małopłytkowość i niedokrwistość) występowała częściej w grupie przyjmującej produkty lecznicze ONIVYDE + 5-FU/LV w porównaniu z grupą kontrolną 5-FU/LV.

Neutropenia/leukopenia

Neutropenia/leukopenia była najistotniejszym skutkiem toksyczności hematologicznej. Neutropenia stopnia 3. lub wyższego występowała częściej u pacjentów leczonych produktami leczniczymi ONIVYDE + 5-FU/LV (27,4%) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi leczenie 5-FU/LV (1,5%). Gorączka neutropeniczna/posocznica występowała częściej w grupie przyjmującej w skojarzeniu produkty lecznicze ONIVYDE + 5-FU/LV [u 4 pacjentów (3,4%)] w porównaniu z grupą kontrolną 5-FU/L [u 1 pacjenta (0,7%)].

Małopłytkowość

Małopłytkowość stopnia 3. lub wyższego wystąpiła u 2,6% pacjentów leczonych produktami leczniczymi ONIVYDE + 5-FU/LV oraz u 0% pacjentów przyjmujących leczenie 5-FU/LV.

Niedokrwistość

Niedokrwistość stopnia 3. lub wyższego wystąpiła u 10,3% pacjentów leczonych produktami leczniczymi ONIVYDE + 5-FU/LV oraz u 6,7% pacjentów przyjmujących leczenie 5-FU/LV.

Ostra niewydolność nerek

Stwierdzono zaburzenia czynności nerek i ostrą niewydolność nerek, zazwyczaj u pacjentów, u których doszło do zmniejszenia objętości płynów w wyniku nudności/wymiotów i (lub) biegunki. Ostrą niewydolność nerek zgłoszono u 6 na 117 pacjentów (5,1%) w grupie przyjmującej produkty lecznicze ONIVYDE + 5-FU/LV, u 10 na 147 pacjentów (6,8%) w grupie otrzymującej produkt leczniczy ONIVYDE w monoterapii oraz u 6 na 134 pacjentów (4,5%) w grupie przyjmującej 5-FU/LV.

Biegunka i powiązane działania niepożądane

Biegunka jest bardzo częstym działaniem niepożądanym, prowadzącym do zapalenia okrężnicy, niedrożności jelit, zapalenia żołądka i jelit, zmęczenia, odwodnienia, utraty masy ciała, toksycznego działania na nerki, hiponatremii i hipokaliemii. Stwierdzono zaburzenia czynności nerek i ostrą niewydolność nerek, zazwyczaj u pacjentów, u których doszło do zmniejszenia objętości płynów w wyniku nasilonych wymiotów i (lub) biegunki. W badaniu klinicznym biegunka stopnia 3. i stopnia 4. wystąpiła u 15 ze 117 pacjentów (12,8%) przyjmujących produkty lecznicze

ONIVYDE + 5-FU/LV. W przypadku pacjentów, u których wystąpiła późna biegunka, mediana czasu do jej początku wynosiła 8 dni od poprzedniej dawki produktu leczniczego ONIVYDE. Może się pojawić biegunka o wczesnym początku, występująca najczęściej ≤ 24 godziny po podaniu dawki, która jest zazwyczaj przemijająca. Biegunce o wczesnym początku mogą również towarzyszyć objawy cholinergiczne, do których mogą należeć: nieżyt nosa, zwiększone ślinienie, zaczerwienienie twarzy, pocenie się, bradykardia, zwężenie źrenic i zbyt intensywna perystaltyka jelit mogąca powodować skurcze brzucha. W badaniu klinicznym biegunka o wczesnym początku wystąpiła u 35 pacjentów (29,9%), a zdarzenia cholinergiczne wystąpiły u 4 pacjentów (3,4%) przyjmujących produkty lecznicze ONIVYDE + 5-FU/LV.

Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego ONIVYDE w przypadku biegunki stopnia 2.–4. i rozpocząć leczenie biegunki. Po uzyskaniu poprawy do stopnia 1. biegunki wznowić podawanie produktu leczniczego ONIVYDE w zmniejszonej dawce (patrz punkt 4.2).

Reakcje związane z infuzją

Ostre reakcje związane z infuzją zgłoszono u 8 na 117 pacjentów (6,8%) w grupie przyjmującej produkty lecznicze ONIVYDE + 5-FU/LV, u 3 na 147 pacjentów (2,0%) w grupie otrzymującej produkt leczniczy ONIVYDE w monoterapii oraz u 8 na 134 pacjentów (6,0%) w grupie przyjmującej 5-FU/LV.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ogólnie nie stwierdzono dużych różnic klinicznych w zakresie bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia między pacjentami w wieku ≥ 65 lat a pacjentami w wieku < 65 lat, choć w pierwszej z tych grup obserwowano wyższy odsetek przypadków przerwania leczenia (14,8% względem 7,9%) produktami leczniczymi ONIVYDE + 5-FU/LV w badaniu NAPOLI-1, a w niektórych przypadkach reakcje niepożądane nie ustępowały. Spowodowane leczeniem ciężkie reakcje niepożądane co najmniej stopnia 3. były częstsze u pacjentów w wieku < 65 lat (84,1% i 50,8%) niż u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (68,5% i 44,4%). Z kolei u leczonych produktami leczniczymi ONIVYDE + 5-FU/LV pacjentów z gruczolakorakiem trzustki będących w wieku > 75 lat ($n = 12$) ciężkie reakcje niepożądane, przypadki opóźnienia podania dawki, zmniejszenia dawki i przerywania leczenia były częstsze niż u pacjentów w wieku ≤ 75 lat ($n = 105$).

Pacjenci rasy żółtej

W porównaniu z pacjentami rasy białej u pacjentów rasy żółtej zaobserwowano zmniejszoną częstość występowania biegunki [biegunka \geq stopnia 3. wystąpiła u 14 (19,2%) z 73 pacjentów rasy białej oraz u 1 z 33 (3,3%) pacjentów rasy żółtej], neutropenia występowała jednak u nich częściej i z większym nasileniem. U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze ONIVYDE + 5-FU/LV częstość występowania neutropenii \geq stopnia 3. była większa u pacjentów rasy żółtej [18 z 33 (55%)] niż u pacjentów rasy białej [13 z 73 (18%)]. Gorączkę neutropeniczną/posocnicę neutropeniczną zgłoszono u 6% pacjentów rasy żółtej w porównaniu z 1% pacjentów rasy białej. Jest to zgodne z analizą farmakokinetyczną populacji, która wykazała mniejszą ekspozycję na irynotekan i większą ekspozycję na jego czynny metabolit SN-38 u pacjentów rasy żółtej niż u pacjentów rasy białej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W badaniach klinicznych irynotekanu nieliposomowego podawanego według tygodniowego harmonogramu dawkowania u pacjentów z nieznacznie podwyższonymi wyjściowymi stężeniami bilirubiny całkowitej w surowicy (od 1,0 do 2,0 mg/dl) występowało znacznie większe prawdopodobieństwo pojawienia się w pierwszym cyklu neutropenii stopnia 3. lub stopnia 4. niż u pacjentów, u których stężenia bilirubiny były poniżej 1,0 mg/dl.

Pacjenci po wcześniejszej operacji Whipple'a

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę produktów leczniczych ONIVYDE + 5-FU/LV u pacjentów po wcześniejszej operacji Whipple'a występowało większe ryzyko poważnych zakażeń po leczeniu produktami leczniczymi ONIVYDE + 5-FU/LV [9 z 29 (30%)] w porównaniu z 11 z 88 (12,5%) pacjentów, którzy nie byli poddawani tej operacji.

Pacjenci z allelem UGT1A1

Osoby o genotypie homozygotycznym 7/7 pod względem allelu UGT1A1*28 są bardziej zagrożone neutropenią wskutek podawania irynotekanu nieliposomowego. W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę produktów leczniczych ONIVYDE + 5-FU/LV częstość występowania neutropenii \geq stopnia 3. u tych pacjentów [2 z 7 (28,6%)] była podobna jak u pacjentów niehomozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28, którzy otrzymali dawkę początkową produktu leczniczego ONIVYDE wynoszącą 80 mg/m² pc. [30 z 110 (27,3%)] (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z niedowagą (wskaźnik masy ciała <18,5 kg/m² pc.)

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę produktów leczniczych ONIVYDE + 5-FU/LV u 5 z 8 pacjentów z niedowagą wystąpiły działania niepożądane stopnia 3. lub 4., przeważnie mielosupresja, natomiast u 7 na 8 pacjentów była konieczna modyfikacja dawki, np. opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania leku (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych pacjentom z różnymi nowotworami podawano produkt leczniczy ONIVYDE w dawkach do 240 mg/m² pc. Działania niepożądane u tych pacjentów były podobne do zgłaszanych przy zalecanym dawkowaniu i schemacie dawkowania.

Zgłaszano przypadki przedawkowania irynotekanu nieliposomowego po dawkach do około dwukrotnej zalecanej dawki terapeutycznej irynotekanu, przy czym przedawkowanie w takiej ilości może być śmiertelne. Najważniejsze zgłaszane działania niepożądane to ciężka neutropenia i nasilona biegunka.

Nie jest znane antidotum na przedawkowanie produktu leczniczego ONIVYDE. Należy zapewnić maksymalne leczenie wspomagające, aby zapobiec odwodnieniu z powodu biegunki oraz leczyć wszelkie powikłania w postaci zakażeń.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe, inne środki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX19

Mechanizm działania

Substancją czynną produktu leczniczego ONIVYDE jest irynotekan (inhibitor topoisomerazy I) otoczony lipidowym dwuwarstwowym pęcherzykiem lub liposomem.

Irynotekan jest pochodną kamptotecyny. Kamptotecyny działają jako wybiórcze inhibitory topoiizomerazy I, enzymu biorącego udział w replikacji DNA. Irynotekan i jego aktywny metabolit SN-38 wiążą się odwracalnie z kompleksem topoiizomeraza I–DNA i powodują zmiany jednoniciowego DNA, które blokują widełki replikacji DNA oraz odpowiadają za cytotoksyczność. Irynotekan jest metabolizowany przez karboksyloesterazę do SN-38. W porównaniu z irynotekaniem SN-38 wykazuje około 1000-krotnie silniejsze działanie jako inhibitor topoiizomerazy I wyizolowanej z ludzkich i szczurzych linii komórek nowotworowych.

Działanie farmakodynamiczne

W modelach zwierzęcych wykazano, że produkt leczniczy ONIVYDE zwiększa stężenia irynotekanu w osoczu i przedłuża ekspozycję na czynny metabolit SN-38 w miejscu występowania guza.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego ONIVYDE zbadano w międzynarodowym, randomizowanym, otwartym, kontrolowanym badaniu klinicznym (NAPOLI-1), w którym testowano dwa schematy leczenia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami, u których udokumentowano progresję choroby po leczeniu gemcytabiną lub leczeniu uwzględniającym gemcytabinę. Badanie opracowano, aby ocenić kliniczną skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii produktem leczniczym ONIVYDE lub leczenia produktami leczniczymi ONIVYDE + 5-FU/LV w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą 5-FU/LV.

Pacjenci przydzieleni losowo do grupy ONIVYDE + 5-FU/LV otrzymywali co 2 tygodnie produkt leczniczy ONIVYDE w dawce 80 mg/m² pc. w postaci infuzji dożylniej przez 90 minut, następnie LV w dawce 400 mg/m² pc. dożylnie przez 30 minut, a następnie 5-FU w dawce 2400 mg/m² pc. dożylnie przez 46 godzin. Pacjentom homozygotycznym pod względem allelu UGT1A1*28 podawano mniejszą dawkę początkową produktu leczniczego ONIVYDE (patrz punkt 4.2). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy 5-FU/LV otrzymywali w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 6-tygodniowego leukoworynę w dawce 200 mg/m² pc. dożylnie przez 30 minut, a następnie 5-FU w dawce 2000 mg/m² pc. dożylnie przez 24 godziny. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy poddawanej monoterapii produktem leczniczym ONIVYDE otrzymywali 120 mg/m² pc. w postaci infuzji dożylniej przez 90 minut co 3 tygodnie.

Kluczowymi kryteriami do zakwalifikowania pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami do badania klinicznego NAPOLI-1 były: wynik stopnia sprawności w skali Karnofsky'ego (KPS) ≥ 70 , prawidłowe stężenie bilirubiny, aktywność aminotransferaz $\leq 2,5$ -krotności GGN lub ≤ 5 -krotności GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby oraz poziom albuminy $\geq 3,0$ g/dl.

Łącznie 417 pacjentów przydzielono losowo do grupy ONIVYDE + 5-FU/LV (N = 117), grupy poddawanej monoterapii produktem leczniczym ONIVYDE (N = 151) lub grupy 5-FU/LV (N = 149). Dane demograficzne i charakterystyka choroby w momencie rozpoczęcia uczestnictwa były odpowiednio zrównoważone między grupami w badaniu.

W podzielonej losowo populacji, która miała być leczona, mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres 31–87 lat), 57% stanowili mężczyźni, ponadto 61% osób było rasy białej, natomiast 33% rasy żółtej. Średni wyjściowy poziom albuminy wynosił 3,6 g/dl, a wyjściowy wynik KPS wynosił 90–100 u 55% pacjentów. W charakterystyce choroby uwzględniono 68% pacjentów z przerzutami do wątroby oraz 31% z przerzutami do płuc; 12% pacjentów nie było wcześniej poddawanych leczeniu nowotworu z przerzutami, 56% pacjentów było poddawanych takiemu leczeniu jednokrotnie, 32% pacjentów było poddawanych takiemu leczeniu co najmniej dwukrotnie.

Pacjenci byli poddawani leczeniu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Podstawową miarą wyników końcowych był całkowity czas przeżycia (ang. Overall Survival, OS). Dodatkowymi uwzględnionymi miarami wyników końcowych był czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. Progression Free Survival, PFS) i wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na

leczenie (ang. Objective Response Rate, ORR). Wyniki przedstawiono w tabeli 4. Współczynnik ogólnego przeżycia przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 4 Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu klinicznym NAPOLI-1

	ONIVYDE + 5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Całkowity czas przeżycia¹		
Liczba zgonów, n (%)	75 (64)	80 (67)
Mediana OS (miesiące)	6,1	4,2
(95% CI)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ³	0,67 (0,49-0,92)	
Wartość p ⁴	0,0122	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby^{1,2}		
Zgon lub progresja, n (%)	83 (71)	92 (77)
Mediana PFS (miesiące)	3,1	1,5
(95% CI)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ³	0,56 (0,41-0,75)	
Wartość p ⁴	0,0001	
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95% CI wskaźnika ⁵	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Różnica we wskaźniku (95% CI) ⁵	15,4 (8,5; 22,3)	
Wartość p ⁶	<0,0001	

¹ Mediana to oszacowana metodą Kaplana-Meiera mediana czasu przeżycia.

² Według wytycznych RECIST, wer. 1.1.

³ Analiza za pomocą modelu Cox'a.

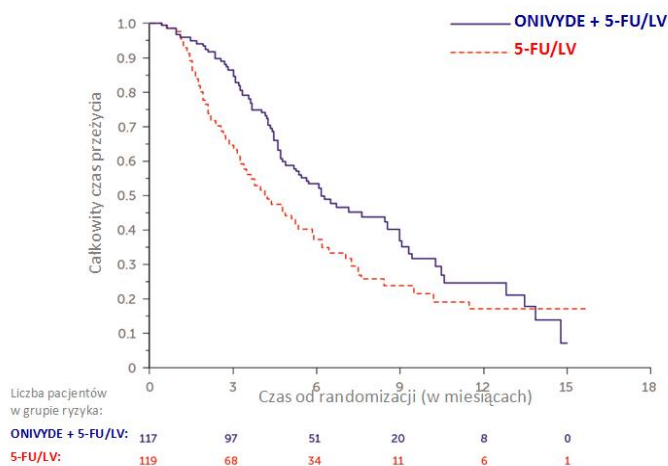
⁴ Test log-rank bez stratyfikacji.

⁵ Na podstawie aproksymacji normalnej.

⁶ Dokładny test Fisher'a.

Skróty: 5-FU/LV = 5-fluorouracyl/leukoworyna; CI = przedział ufności

Rysunek 1 Całkowity czas przeżycia



U ograniczonej liczby osób leczonych wcześniej irynotekaniem nieliposomowym nie wykazano korzystnego wpływu produktu leczniczego ONIVYDE.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ONIVYDE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu gruczolaka trzustki (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Otoczenie irynotekanu liposomami wydłuża okres występowania w krążeniu i ogranicza dystrybucję w porównaniu z irynotekaniem nieliposomowym.

Zmiany parametrów farmakokinetycznych irynotekanu i SN-38 całkowitego w osoczu oceniono u pacjentów cierpiących na nowotwór przyjmujących produkt leczniczy ONIVYDE w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w dawkach od 60 do 180 mg/m² pc. Parametry farmakokinetyczne całkowitego irynotekanu i SN-38, po podaniu produktu leczniczego ONIVYDE w dawce 80 mg/m² pc. przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Podsumowanie średniego (\pm odchylenie standardowe) całkowitego irynotekanu i całkowitego SN-38

Analit	Parametry farmakokinetyczne	Jednostka	ONIVYDE, śr. geom. (95% CI) ^a 80 mg/m ² (n = 353) ^b	Irynotekan nieliposomowy, śr. (SD) 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Irynotekan całkowity	AUC	godz. ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Klirens (CL)	l/godz./m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Objętość (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	efektywny t _{1/2}	godz.	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
SN-38 całkowity	AUC	godz. ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C _{max}	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	efektywny t _{1/2}	godz.	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SD = odchylenie standardowe

AUC = pole powierzchni pod krzywą stężenia w osoczu (ekstrapolowany do nieskończoności dla produktu leczniczego ONIVYDE i AUC_{24godz.} dla irynotekanu nieliposomowego)

C_{max} = maksymalne stężenie w osoczu

efektywny t_{1/2} = efektywny okres półtrwania

^a Wartości oszacowane na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji.

^b n = 353 odnosi się do wszystkich uczestników włączonych do analizy farmakokinetycznej populacji

^c Wartości uzyskane na podstawie opublikowanych danych [Schaaf LJ i in. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91].

Dystrybucja

Bezpośredni pomiar irynotekanu liposomowego wykazuje, że 95% irynotekanu pozostaje w krążeniu w postaci otoczonej liposomami. Irynotekan nieliposomowy charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji (138 l/m²). Objętość dystrybucji produktu leczniczego ONIVYDE w dawce 80 mg/m² pc. wynosiła 2,6 l/m², co sugeruje, że występowanie produktu leczniczego ONIVYDE ogranicza się w dużej mierze do płynu w układzie naczyniowym.

Wiązanie produktu leczniczego ONIVYDE z białkami osocza jest minimalne (<0,44% całkowitego irynotekanu w produkcie leczniczym ONIVYDE). Wiązanie irynotekanu nieliposomowego z białkami osocza jest umiarkowane (od 30% do 68%), natomiast SN-38 wiąże się silnie z białkami osocza ludzkiego (około 95%).

Metabolizm

Irynotekan uwalniany z otoczek liposomowych podlega przemianom metabolicznym podobnym do zgłaszanych w przypadku irynotekanu nieliposomowego.

W konwersji metabolicznej irynotekanu do aktywnego metabolitu SN-38 uczestniczą enzymy — karboksyloesterazy. Badania *in vitro* wykazały, że irynotekan, SN-38 oraz inny metabolit, pochodna kwasu karboksylowego aminopentanowego (APC), nie powodują hamowania izoenzymów cytochromu P-450. SN-38 jest następnie sprzęgany głównie przez enzym

UDP-glukuronozylotransferazę 1A1 (UGT1A1), tworząc metabolit — glukuronid. Aktywność enzymu UGT1A1 jest obniżona u osób z polimorfizmem genetycznym prowadzącym do zmniejszonej aktywności enzymów, np. w przypadku występowania polimorfizmu genu UGT1A1*28. W analizie

farmakokinetycznej populacji pacjentów przyjmujących produkt leczniczy ONIVYDE z użyciem wyników dla podgrupy poddanej testom z genotypowaniem UGT1A1*28, przy czym w analizie uwzględniono mniejszą dawkę podawaną pacjentom homozygotycznym pod względem allelu UGT1A1*28, u pacjentów homozygotycznych (N = 14) i niehomozygotycznych (N = 244) pod względem tego allelu całkowite średnie stężenia SN-38 w stanie równowagi wynosiły odpowiednio 1,06 i 0,95 ng/ml.

Eliminacja

Dyspozycja produktu leczniczego ONIVYDE i irynotekanu nieliposomowego u ludzi nie została całkowicie wyjaśniona.

Wydalanie z moczem irynotekanu nieliposomowego wynosi od 11% do 20%, dla SN-38 to <1%, a dla glukuronidu SN-38 — 3%. Łączne wydalenie z żółcią oraz z moczem irynotekanu i jego metabolitów (SN-38 i glukuronidu SN-38) w okresie 48 godzin po podaniu irynotekanu u dwóch pacjentów wynosiło od około 25% (100 mg/m²) do 50% (300 mg/m²).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono oddzielnego badania farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizie farmakokinetycznej populacji łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na ekspozycję na całkowity SN-38 po uwzględnieniu powierzchni ciała (pc.). W analizie uwzględniono 68 pacjentów z umiarkowanymi (CLcr 30–59 ml/min) i 147 pacjentów z łagodnymi (CLcr 60–89 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, a także 135 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CLcr >90 ml/min). Brak wystarczających danych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr <30 ml/min), aby ocenić ich wpływ na farmakokinetykę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono oddzielnego badania farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W analizie farmakokinetycznej populacji u pacjentów z wyjściowymi stężeniami bilirubiny całkowitej wynoszącymi 1–2 mg/dl (n = 19) średnie stężenia w stanie równowagi całkowitego SN-38 wzrosły o 37% (odpowiednio: 0,98 [95% CI: 0,94–1,02] i 1,29 [95% CI: 1,11–1,5] ng/ml) w porównaniu z pacjentami z wyjściowymi stężeniami bilirubiny całkowitej wynoszącymi <1 mg/dl (n = 329); nie odnotowano jednak wpływu podwyższonych stężeń ALAT/AspAT na całkowite stężenia SN-38. Brak dostępnych danych u pacjentów z całkowitym stężeniem bilirubiny większym od GGN ponad 2-krotnie.

Inne szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Z analizy farmakokinetycznej populacji pacjentów w wieku od 28 do 87 lat, z których 11% było w wieku ≥75 lat, wynika, że wiek nie miał znaczącego klinicznie wpływu na ekspozycję na irynotekan i SN-38.

Z analizy farmakokinetycznej populacji pacjentów, w której było 196 mężczyzn i 157 kobiet wynika, że płeć nie miała znaczącego klinicznie wpływu na ekspozycję na irynotekan i SN-38, po uwzględnieniu powierzchni ciała (pc.).

Pochodzenie etniczne

Z analizy farmakokinetycznej populacji wynika, że u pacjentów rasy żółtej stężenie całkowite irynotekanu w stanie równowagi było o 56% mniejsze (odpowiednio: 3,93 [95% CI: 3,68–4,2] i 1,74 [95% CI: 1,58–1,93] mg/l), a stężenie całkowite SN-38 w stanie równowagi było o 8% większe (odpowiednio: 0,97 [95% CI: 0,92–1,03] i 1,05 [95% CI: 0,98–1,11] ng/ml) niż u pacjentów rasy białej.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W analizie połączonych danych uzyskanych dla 353 pacjentów wyższe stężenie C_{max} SN-38 w osoczu wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia neutropenii, a wyższe stężenie C_{max} całkowitego irynotekanu w osoczu wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia biegunki.

W badaniu klinicznym mającym na celu wykazanie skuteczności produktu leczniczego ONIVYDE ekspozycja na większe stężenia całkowite irynotekanu i SN-38 w osoczu w grupie leczonej produktami leczniczymi ONIVYDE + 5-FU/LV wiązała się z dłuższymi okresami OS i PFS, jak również wyższą wartością ORR (wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu dawki pojedynczej oraz dawek wielokrotnych u myszy, szczurów i psów wykazano, że toksyczność dotyczyła przewodu pokarmowego oraz krwi i układu krwiotwórczego. Ciężkość tego działania była zależna od dawki i odwracalna. Dawka, po której nie zaobserwowano występowania szkodliwego działania (ang. No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) u szczurów i psów po 90 min infuzji dożylniej produktu leczniczego ONIVYDE raz na 3 tygodnie przez 18 tygodni wynosiła co najmniej 180 mg/m² pc.

W badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzonych na psach produkt leczniczy ONIVYDE nie wykazał wpływu na parametry sercowo-naczyniowe, hemodynamiczne, elektrokardiograficzne ani oddechowe w dawkach do 21 mg/kg mc. (420 mg/m² pc.). W badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych przeprowadzonych na szczurach nie stwierdzono toksycznego wpływu na OUN.

Możliwość działania genotoksycznego i rakotwórczego

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności produktu leczniczego ONIVYDE. Irynotekan nieliposomowy i SN-38 wykazały działanie genotoksyczne *in vitro* w teście aberracji chromosomalnych przeprowadzonym na komórkach CHO, jak również *in vivo* w teście mikrojąderki u myszy. W innych badaniach irynotekanu wykazano jednak, że jest on pozbawiony jakiegokolwiek mutagennego potencjału w teście Ames.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości produktu leczniczego ONIVYDE. W przypadku irynotekanu nieliposomowego podawanego szczurom raz w tygodniu przez 13 tygodni w dawce maksymalnej wynoszącej 150 mg/m² pc. nie zgłoszono występowania guzów związanych z leczeniem 91 tygodni po jego zakończeniu. W takich warunkach pojawiła się znacząca tendencja liniowa zależnego od dawki łącznego występowania polipów podścieliskowych błony śluzowej rogu macicy i mięsaków podścieliskowych błony śluzowej macicy. Ze względu na mechanizm działania irynotekanu uważa się za substancję potencjalnie rakotwórczą.

Toksyczny wpływ na rozród

Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej produktu leczniczego ONIVYDE. Irynotekan nieliposomowy wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików w dawkach mniejszych od dawek terapeutycznych dla ludzi. Młode leczonych szczurów z widocznymi nieprawidłowościami zewnętrznymi wykazywały spadek płodności. Nie zaobserwowano tego u młodych o prawidłowej morfologii. U ciężarnych szczurów wystąpił spadek masy łożyska, a u potomstwa zmniejszenie żywotności płodu i zwiększenie zaburzeń behawioralnych. Irynotekan nieliposomowy powodował atrofie męskich narządów płciowych zarówno u szczurów, jak i psów, po wielokrotnym codziennym podawaniu dawek wynoszących odpowiednio 20 mg/kg mc. i 0,4 mg/kg mc. Działanie to było odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Lipidy tworzące liposomy

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

N-(karbonylo-metoksypolietylenowy glikol-2000)-1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE)

Inne substancje pomocnicze:

Ośmiosiarczan sacharozy

Kwas 2-[4-(2-hydroksyetylo)piperazyno-1-ilo]etanosulfonowy (bufor HEPES)

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego ONIVYDE z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

30 miesięcy.

Po rozcieńczeniu

Stabilność chemiczna i fizyczna rozcieńczonego roztworu do infuzji została potwierdzona w temperaturze 15°C – 25°C do 6 godzin lub w lodówce (2°C – 8°C) przez maksymalnie 24 godziny. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać natychmiast. Jeśli nie zostanie on wykorzystany natychmiast za czas i warunki przechowywania w trakcie stosowania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana typu I z szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem z kapslem typu flip-off, zawierająca 10 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

ONIVYDE jest cytotoksycznym produktem leczniczym, dlatego postępując z nim, należy zachować ostrożność. Podczas przygotowywania produktu leczniczego ONIVYDE lub podawania go zaleca się stosowanie rękawic, okularów i odzieży ochronnej. W razie kontaktu roztworu ze skórą należy ją natychmiast dokładnie umyć wodą z mydłem. W razie kontaktu roztworu z błonami śluzowymi należy je dokładnie przepłukać wodą. Kobiety z personelu będące w ciąży nie powinny przygotowywać i (lub) podawać produktu leczniczego ONIVYDE ze względu na jego właściwości cytotoksyczne.

Przygotowanie i podawanie roztworu

Produkt leczniczy ONIVYDE jest dostarczany w postaci jałowej dyspersji liposomowej w stężeniu 5 mg/ml, który przed podaniem należy rozcieńczyć. Produkt leczniczy należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań lub roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przygotować roztwór o odpowiedniej dawce produktu leczniczego ONIVYDE rozcieńczony do objętości końcowej wynoszącej 500 ml. Rozcieńczony roztwór należy wymieszać poprzez delikatne odwracanie. Rozcieńczony roztwór jest bezbarwny lub białawy bądź lekko opalizujący i nie zawiera widocznych cząstek stałych.

Produkt leczniczy ONIVYDE należy podawać przed produktem leczniczym LV, po którym z kolei podaje się produkt leczniczy 5-FU. Produktu leczniczego ONIVYDE nie wolno podawać poprzez wstrzyknięcie w bolusie ani w postaci nierozcieńzonego roztworu.

Podczas przygotowywania produktu leczniczego do infuzji należy stosować technikę aseptyczną. Produkt leczniczy ONIVYDE jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Należy uważać, aby nie doszło do wynaczynienia, a miejsce infuzji należy monitorować w celu wykrycia oznak stanu zapalnego. Jeśli dojdzie do wynaczynienia, zaleca się przepłukanie tego miejsca roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i (lub) jałową wodą oraz przyłożenie lodu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1130/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 października 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/12/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.