

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiołka 10 ml koncentratu zawiera 43 mg bezwodnego irynotekanu, wolnej zasady (w postaci soli siarczanu sacharozy i irynotekanu w pegylowanych liposomach).

Jeden ml koncentratu zawiera 4,3 mg bezwodnego irynotekanu, wolnej zasady (w postaci soli siarczanu sacharozy i irynotekanu w pegylowanych liposomach).

### 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 dyspersji do infuzji.

Biała lub żółtawa, nieprzezroczysta, izotoniczna dyspersja liposomowa.

Koncentrat charakteryzuje się pH wynoszącym 7,2 i osmolalnością 295 mOsm/kg.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal jest wskazany:

- w skojarzeniu z oksaliplatyną, 5-fluorouracylem (5-FU) i leukoworyną (LV) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami;
- w połączeniu z 5-FU i LV w leczeniu gruczolakoraka trzustki z przerzutami u dorosłych pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na gemcytabinie.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal powinien być przepisywany i podawany pacjentom przez fachowy personel medyczny mający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

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

### Dawkowanie

Nie należy podawać produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal w monoterapii, stosowanie leku należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji produktu przez pacjenta.

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z oksaliplatyną, 5-fluorouracylem i leukoworyną*

Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal, oksaliplatynę, LV i 5-FU należy podawać w takiej właśnie kolejności. Zalecana dawka produktu ONIVYDE pegylated liposomal to 50 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie w ciągu 90 minut, następnie dawka oksaliplatyny wynosząca 60 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie w ciągu 120 minut, następnie dawka LV wynosząca 400 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana

dożylnie w ciągu 30 minut, a następnie dawka 5-FU wynosząca 2400 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie w ciągu 46 godzin. Ten schemat dawkowania należy stosować co 2 tygodnie.

W przypadku złej tolerancji można przerwać podawanie oksaliplatyny i kontynuować leczenie produktem ONIVYDE pegylated liposomal oraz 5-FU i LV.

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal u pacjentów o stwierdzonym genotypie homozygotycznym pod względem allelu UGT1A1\*28 jest niezmienniona i wynosi 50 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana dożylnie w ciągu 90 minut (patrz punkty 5.1 i 5.2).

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną*

Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal, leukoworynę i 5-fluorouracyl należy podawać w takiej właśnie kolejności. Zalecane dawkowanie i schemat podawania obejmuje podawanie w dwutygodniowych odstępach produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie w ciągu 90 minut, następnie LV w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie w ciągu 30 minut, a następnie 5-FU w dawce 2400 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie w ciągu 46 godzin.

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 pegylated liposomal do 50 mg/m<sup>2</sup> pc. W następnych cyklach można rozważyć zwiększenie dawki produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 70 mg/m<sup>2</sup> pc., o ile będzie ona tolerowana.

Premedykacja

Zaleca się stosowanie u pacjentów premedykacji standardowymi dawkami deksametazonu (lub równoważnego kortykosteroidu) w połączeniu z antagonistą 5-HT<sub>3</sub> (lub innym środkiem przeciwwymiotnym) co najmniej 30 minut przed infuzją produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal.

Modyfikacje dawek

Wszelkie modyfikacje dawek powinny odbywać się w oparciu o najcięższe stwierdzone dotychczas działanie toksyczne. Dawka LV nie wymaga modyfikacji.

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z oksaliplatyną, 5-fluorouracylem i leukoworyną*

**Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawkowania produktów leczniczych ONIVYDE pegylated liposomal + oksaliplatyna/5-FU/LV**

<i>Stopień toksyczności (wartość) w oparciu o kryteria NCI CTCAE†</i>	<i>Modyfikacja dawkowania ONIVYDE pegylated liposomal/oksalipatyna/5-FU</i>	
<b>Toksyczność hematologiczna</b>		
<u>Neutropenia</u>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed osiągnięciem bezwzględnej liczby neutrofilii na poziomie $\geq 2000$ komórek/mm <sup>3</sup> ( $2 \times 10^9/l$ ).	
<i>Stopień 3 lub stopień 4 (&lt; 1000 komórek/mm<sup>3</sup>) lub gorączka neutropeniczna</i>	<b>Pierwsze wystąpienie</b>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 80% dawki początkowej. Zmniejszyć dawkę oksaliplatyny i 5-FU o 20%.
	<b>Drugie wystąpienie</b>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 65% dawki początkowej. Zmniejszyć dawkę oksaliplatyny i 5-FU o dodatkowe 15%.

<b>Stopień toksyczności (wartość) w oparciu o kryteria NCI CTCAE†</b>	<b>Modyfikacja dawkowania ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatyna/5-FU</b>	
	<b>Trzecie wystąpienie</b>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 50% dawki początkowej. Zmniejszyć dawkę oksaliplatyny i 5-FU o dodatkowe 15%.
	<b>Czwarte wystąpienie</b>	Przerwać leczenie.
<b>Małopłytkowość Leukopenia</b>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed osiągnięciem liczby płytek krwi na poziomie $\geq 100\ 000$ płytek krwi/mm <sup>3</sup> ( $100 \times 10^9/l$ ). 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.	
<b>Toksyczność niehematologiczna‡</b>		
<b>Biegunka</b>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem biegunki do stopnia $\leq 1$ . (2–3 stolce na dobę więcej niż przed leczeniem).	
<b>Stopień 2</b>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem biegunki do stopnia $\leq 1$ . (2–3 stolce na dobę więcej niż przed leczeniem).	
<b>Stopień 3 lub 4</b>	<b>Pierwsze wystąpienie</b>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 80% dawki początkowej. Zmniejszyć dawkę oksaliplatyny i 5-FU o 20%.
	<b>Drugie wystąpienie</b>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 65% dawki początkowej. Zmniejszyć dawkę oksaliplatyny i 5-FU o dodatkowe 15%.
	<b>Trzecie wystąpienie</b>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 50% dawki początkowej. Zmniejszyć dawkę oksaliplatyny i 5-FU o dodatkowe 15%.
	<b>Czwarte wystąpienie</b>	Przerwać leczenie.
<b>Wszystkie inne działania toksyczne* Stopień 3 lub 4</b>	<b>Pierwsze wystąpienie</b>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 80% dawki początkowej. Zmniejszyć dawkę oksaliplatyny i 5-FU o 20%.
	<b>Drugie wystąpienie</b>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 65% dawki początkowej. Zmniejszyć dawkę oksaliplatyny i 5-FU o dodatkowe 15%.
	<b>Trzecie wystąpienie</b>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 50% dawki początkowej. Zmniejszyć dawkę oksaliplatyny i 5-FU o dodatkowe 15%.

<b>Stopień toksyczności (wartość) w oparciu o kryteria NCI CTCAE<sup>†</sup></b>	<b>Modyfikacja dawkowania ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatyna/5-FU</b>	
	<b>Czwarte wystąpienie</b>	Przerwać leczenie.
<i>W przypadku nudności i wymiotów stopnia <math>\geq 3</math></i>	<i>Zmniejszyć dawkę tylko wtedy, jeśli objawy wystąpią pomimo optymalnego leczenia przeciwwymiotnego.</i>	
<b>Zespół dłoniowo-podeszwowy: Stopień 3 lub 4</b>	<b>Pierwsze wystąpienie</b>	Przerwać leczenie.
<b>Toksyczność neuromózdkowa dowolnego stopnia lub kardiotoxyczność stopnia <math>\geq 2</math></b>	<b>Pierwsze wystąpienie</b>	Przerwać leczenie.
<b>Reakcja anafilaktyczna</b>	<b>Pierwsze wystąpienie</b>	Przerwać leczenie.
<b>Sródmiąższowa choroba płuc</b>	<b>Pierwsze wystąpienie</b>	Przerwać leczenie.

\*Nie obejmuje astenii i jadłowstrętu.

<sup>†</sup> NCI CTCAE = wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych według *National Cancer Institute* (NCI), aktualna wersja.

Pacjenci o stwierdzonym genotypie homozygotycznym pod względem allelu UGT1A1\*28 powinni rozpoczynać stosowanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal w tej samej dawce i powinny obowiązywać te same wymagania dotyczące redukcji dawki.

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną*

W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie produktem leczniczym ONIVYDE pegylated liposomal od dawki 50 mg/m<sup>2</sup> pc., u których dawka ta nie została zwiększona do 70 mg/m<sup>2</sup> pc., zalecana pierwsza redukcja dawki jest do poziomu 43 mg/m<sup>2</sup> pc., a druga redukcja dawki do poziomu 35 mg/m<sup>2</sup> 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 50 mg/m<sup>2</sup> pc.) można w kolejnych cyklach zwiększyć całkowitą dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 70 mg/m<sup>2</sup> pc., w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta.

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

<b>Stopień toksyczności (wartość) w oparciu o kryteria NCI CTCAE<sup>1</sup></b>	<b>Modyfikacja dawkowania ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (u pacjentów niehomozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28)</b>
<b>Toksyczność hematologiczna</b>	
<b>Neutropenia</b>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed osiągnięciem bezwzględnej liczby neutrofilii na poziomie $\geq 1500$ komórek/mm <sup>3</sup> .

<i>Stopień toksyczności (wartość) w oparciu o kryteria NCI CTCAE<sup>1</sup></i>	<b>Modyfikacja dawkowania ONIVYDE pegylated liposomal/ 5-FU (u pacjentów niehomozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28)</b>	
<b>Stopień 3 lub stopień 4 (&lt; 1000 komórek/mm<sup>3</sup>) lub gorączka neutropeniczna</b>	<b>Pierwsze wystąpienie</b>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 50 mg/m <sup>2</sup> pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o 25% (1800 mg/m <sup>2</sup> pc.).
	<b>Drugie wystąpienie</b>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 43 mg/m <sup>2</sup> pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o dodatkowe 25% (1350 mg/m <sup>2</sup> pc.).
	<b>Trzecie wystąpienie</b>	Przerwać leczenie.
<b><u>Małopłytkowość</u></b> <b><u>Leukopenia</u></b>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed osiągnięciem liczby płytek na poziomie $\geq 100\ 000$ płytek krwi/mm <sup>3</sup> . 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.	
<b>Toksyczność niehematologiczna<sup>2</sup></b>		
<b><u>Biegunka</u></b>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem biegunki do stopnia $\leq 1$ . (2–3 stolce na dobę więcej niż przed leczeniem).	
<b>Stopień 2</b>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem biegunki do stopnia $\leq 1$ . (2–3 stolce na dobę więcej niż przed leczeniem).	
<b>Stopień 3 lub 4</b>	<b>Pierwsze wystąpienie</b>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 50 mg/m <sup>2</sup> pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o 25% (1800 mg/m <sup>2</sup> pc.).
	<b>Drugie wystąpienie</b>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 43 mg/m <sup>2</sup> pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o dodatkowe 25% (1350 mg/m <sup>2</sup> pc.).
	<b>Trzecie wystąpienie</b>	Przerwać leczenie.
<b><u>Nudności/wymioty</u></b>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem nudności/wymiotów do stopnia $\leq 1$ . lub poziomu wyjściowego.	
<b>Stopień 3 lub 4 (pomimo użycia leków przeciwwymiotnych)</b>	<b>Pierwsze wystąpienie</b>	Zoptymalizować leczenie przeciwwymiotne. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 50 mg/m <sup>2</sup> pc.

<i>Stopień toksyczności (wartość) w oparciu o kryteria NCI CTCAE<sup>1</sup></i>	<b>Modyfikacja dawkowania ONIVYDE pegylated liposomal/ 5-FU (u pacjentów niehomozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28)</b>	
	<i>Drugie wystąpienie</i>	Zoptymalizować leczenie przeciwwymiotne. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 43 mg/m <sup>2</sup> pc.
	<i>Trzecie wystąpienie</i>	Przerwać leczenie.
<b><u>Toksyczność dotycząca wątroby, nerek, układu oddechowego lub inna<sup>2</sup></u></b> <i>Stopień 3 lub 4</i>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem działania niepożądanego do stopnia ≤1.	
	<i>Pierwsze wystąpienie</i>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 50 mg/m <sup>2</sup> pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o 25% (1800 mg/m <sup>2</sup> pc.).
	<i>Drugie wystąpienie</i>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 43 mg/m <sup>2</sup> pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o dodatkowe 25% (1350 mg/m <sup>2</sup> pc.).
	<i>Trzecie wystąpienie</i>	Przerwać leczenie.
<b>Reakcja anafilaktyczna</b>	<i>Pierwsze wystąpienie</i>	Przerwać leczenie.
<b>Śródmiąższowa choroba płuc</b>	<i>Pierwsze wystąpienie</i>	Przerwać leczenie.

<sup>1</sup> NCI CTCAE = wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych według National Cancer Institute (NCI), aktualna wersja.

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

**Tabela 3: Zalecane modyfikacje dawkowania produktów leczniczych ONIVYDE pegylated liposomal + 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<sup>1</sup></i>	<b>Modyfikacja dawkowania ONIVYDE pegylated liposomal/ 5-FU (u pacjentów homozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28 bez wcześniejszego zwiększenia dawki<sup>3</sup> do 70 mg/m<sup>2</sup> pc.)</b>	
	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem działania niepożądanego do stopnia ≤1.	
<b>Działania niepożądane<sup>2</sup>, stopień 3 lub 4</b>	<i>Pierwsze wystąpienie</i>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 43 mg/m <sup>2</sup> pc. Zmiana dawki 5-FU taka jak w tabeli 2.
	<i>Drugie wystąpienie</i>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 35 mg/m <sup>2</sup> pc. Zmiana dawki 5-FU taka jak w tabeli 2.
	<i>Trzecie wystąpienie</i>	Przerwać leczenie.

<b>Reakcja anafilaktyczna</b>	<b><i>Pierwsze wystąpienie</i></b>	Przerwać leczenie.
<b>Śródmiąższowa choroba płuc</b>	<b><i>Pierwsze wystąpienie</i></b>	Przerwać leczenie.

<sup>1</sup> NCI CTCAE — wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych według *National Cancer Institute* (NCI), aktualna wersja.

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

<sup>3</sup> W przypadku zwiększenia dawki produktu ONIVYDE pegylated liposomal do 70 mg/m<sup>2</sup> pc. tolerowanej w kolejnych cyklach leczenia, modyfikacji zalecanej dawki należy dokonać zgodnie z tabelą 2.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono oddzielnego badania produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy unikać stosowania produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal 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 pegylated liposomal u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr <30 ml/min).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Czterdzieści dziewięć procent (49,6%) pacjentów w badaniu NAPOLI -3 oraz czterdzieści jeden procent (41%) pacjentów w badaniu NAPOLI-1, leczonych produktem ONIVYDE pegylated liposomal, miało ≥65 lat. Nie jest zalecana modyfikacja dawki.

#### *Dzieci i młodzież*

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

### Sposób podawania

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

*Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego* ONIVYDE pegylated liposomal jest cytotoksycznym produktem leczniczym. Podczas przygotowywania produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal.

### **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 pegylated liposomal jest liposomowym preparatem irynotekanu o innych właściwościach farmakokinetycznych niż irynotekan nieliposomowy. Stężenie dawki i moc są inne niż w przypadku preparatów irynotekanu nieliposomowego.

ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal.

##### Mielosupresja/neutropenia

Podczas leczenia z zastosowaniem produktu ONIVYDE pegylated liposomal zaleca się monitorowanie pełnej morfologii krwi. Pacjenci powinni mieć świadomość ryzyka wystąpienia neutropenii oraz znaczenia wystąpienia gorączki. Gorączkę neutropeniczną (temperatura ciała  $>38^{\circ}\text{C}$  i liczba neutrofilii  $\leq 1000$  komórek/ $\text{mm}^3$ ) należy w trybie pilnym poddać leczeniu szpitalnemu z dożylnym podaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania. U pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami leczonych produktem ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal.

Wcześniejsza radioterapia w obrębie jamy brzusznej zwiększa ryzyko ciężkiej neutropenii i gorączki neutropenicznej po podaniu produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal. 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 pegylated liposomal 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 pegylated liposomal może być podwyższone.

##### Działania immunosupresyjne i szczepionki

Podawanie żywych lub żywych-atenuowanych szczepionek pacjentom z osłabioną odpornością w wyniku stosowania leków chemioterapeutycznych, w tym produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal, 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 pegylated liposomal nie należy podawać z silnymi induktorami enzymu CYP3A4, takimi jak leki przeciwdrgawkowe (fentyoina, fenobarbital lub karbamazepina), ryfampina, ryfabutyna oraz ziele dziurawca zwyczajnego, 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 pegylated liposomal (patrz punkt 4.5).

## Interakcje z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub silnymi inhibitorami UGT1A1

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

## Biegunka

Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal może powodować ciężkie i zagrażające życiu biegunki. Produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal nie wolno podawać pacjentom z niedrożnością jelita i przewlekłą chorobą zapalną jelit.

Biegunka może wystąpić jako reakcja wczesna (początek  $\leq 24$  godziny po rozpoczęciu leczenia produktem ONIVYDE pegylated liposomal) lub późna ( $> 24$  godziny) (patrz punkt 4.8).

O ile nie istnieją przeciwwskazania, u pacjentów z wczesną biegunką lub objawami cholinergicznymi, 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 (maksymalna dawka 16 mg/dobę) należy włączyć po 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. Aby uniknąć ciężkiej biegunki, należy odstawić wszystkie produkty zawierające laktozę, utrzymać nawodnienie organizmu i stosować dietę ubogotłuszczową.

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, dopóki biegunka nie ustąpi do stopnia  $\leq 1$ . (2–3 stolce na dobę więcej niż przed leczeniem). Po wystąpieniu biegunki stopnia 3. lub 4. należy zmniejszyć kolejną dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal (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.

## Reakcja nadwrażliwości, w tym ostre reakcje związane z infuzją

U pacjentów leczonych produktem ONIVYDE pegylated liposomal zgłaszano przypadki występowania reakcji na infuzję przejawiających się głównie wysypką, pokrzywką, obrzękiem okołoooczodołowym lub świądem. Nowe zdarzenia (wszystkie stopnia 1. lub 2.) występowały na ogół we wczesnym okresie leczenia produktem ONIVYDE pegylated liposomal; 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, reakcji anafilaktycznej lub

rzekomoanafilaktycznej i obrzęku naczynioruchowego. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal (patrz punkt 4.2).

#### Po operacji Whipple'a

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

#### Zaburzenia naczyniowe

Stosowanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal było związane z incydentami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zator tętnicy płucnej, zakrzepica żylna oraz zakrzepica zatorowa tętnic. Należy przeprowadzić dokładny wywiad lekarski w celu zidentyfikowania pacjentów z różnymi czynnikami ryzyka występującymi dodatkowo oprócz istniejącego nowotworu. Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zalecić niezwłoczne skontaktowanie się z lekarzem lub pielęgniarką w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek objawu przedmiotowego lub podmiotowego.

#### Toksyczność płucna

U pacjentów przyjmujących irynotekan nieliposomowy obserwowano przypadki wystąpienia śródmiąższowych chorób płuc prowadzących do zgonów. W badaniu NAPOLI-3 zapalenie płuc zgłoszono u 0,3% pacjentów otrzymujących produkt ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z oksaliplatyną i 5-FU/LV. 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 pegylated liposomal 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 pegylated liposomal do momentu wykonania badań diagnostycznych. U pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem śródmiąższowej choroby płuc produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal należy odstawić (patrz punkt 4.2).

#### 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 morfologię 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 pegylated liposomal jest podawany w skojarzeniu z innymi lekami hepatotoksycznymi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącym zaburzeniem czynności wątroby.

#### Pacjenci z niedowagą (wskaźnik masy ciała <18,5 kg/m<sup>2</sup> pc.)

W badaniu NAPOLI-1 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 zaprzestanie podawania leku. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal u pacjentów z wskaźnikiem masy ciała <18,5 kg/m<sup>2</sup> pc.

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 33,1 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,65% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osoby dorosłej.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

##### Interakcje mające wpływ na stosowanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal

###### *Silne induktory CYP3A4*

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

###### *Silne inhibitory CYP3A4 oraz inhibitory UGT1A1*

U pacjentów otrzymujących równocześnie irynotekanu nieliposomowy i ketokonazol będący inhibitorem CYP3A4 i UGT1A1 stwierdzano zwiększenie ekspozycji na SN-38 o 109%. W związku z powyższym równoczesne podawanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal. W oparciu o interakcję między irynotekanem nieliposomowym a ketokonazolem równoczesne podawanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal z innymi inhibitorami UGT1A1 (np. atazanawirem, gemfibrozylem, indynawirem, regorafenibem) może również zwiększać ustrojową ekspozycję na produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal.

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

###### *Leki przeciwnowotworowe (w tym flucytozyna jako prekursor 5-fluorouracylu)*

Działania niepożądane irynotekanu, takie jak mielosupresja, mogą być zaostrene przez inne leki przeciwnowotworowe o podobnym profilu działań niepożądanych.

Nie są znane żadne interakcje produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal 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 7 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem ONIVYDE pegylated liposomal stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Mężczyźni w trakcie przyjmowania leku ONIVYDE pegylated liposomal i przez 4 miesiące po jego zakończeniu powinni stosować prezerwatywy.

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal u kobiet w ciąży. Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal w okresie ciąży, o ile nie jest to wyraźnie konieczne. W przypadku stosowania produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych reakcji na produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal u karmionych piersią niemowląt, produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal na płodność ludzi. W przypadku irynotekanu nieliposomalowego podawanego w dawkach wielokrotnych w badaniach na zwierzętach stwierdzano atrofię męskich i żeńskich narządów rozrodczych (patrz punkt 5.3). Przed rozpoczęciem stosowania produktu ONIVYDE pegylated liposomal należy rozważyć zalecenie pacjentom zachowanie komórek rozrodczych.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal 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

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z oksaliplatyną, 5-fluorouracylem i leukoworyną (NALIRIFOX)*

Następujące działania niepożądane, związane z podaniem produktu ONIVYDE pegylated liposomal, zgłaszano u 370 pacjentów leczonych w skojarzeniu z oksaliplatyną/5-FU/LV, którzy wcześniej nie otrzymali chemioterapii w gruczolakoraku trzustki z przerzutami.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość  $\geq 20\%$ ) były: biegunka, nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, astenia, neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilii i niedokrwistość. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ( $\geq 5\%$  stopień 3. lub 4.) były: biegunka, nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, astenia, neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilii, niedokrwistość i hipokaliemia. Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 2\%$ ) były: biegunka, nudności, wymioty i odwodnienie.

Działania niepożądane obserwowane po produkcie ONIVYDE pegylated liposomal, które prowadziły do trwałego zaprzestania leczenia, wystąpiły u 9,5% pacjentów; najczęstszym działaniem niepożądanym powodującym przerwanie leczenia była neutropenia.

Zmniejszenie dawek produktu ONIVYDE pegylated liposomal z powodu działań niepożądanych (niezależnie od oceny przyczynowości) dotyczyło 52,4% pacjentów; najczęstszymi działaniami niepożądanymi wymagającymi zmniejszenia dawki ( $\geq 5\%$ ) były: biegunka, nudności, neutropenia i zmniejszenie liczby neutrofilii.

Podawanie produktu ONIVYDE pegylated liposomal było wstrzymane z powodu działań niepożądanych (niezależnie od oceny przyczynowości) u 1,9% pacjentów; najczęstszymi działaniami niepożądanymi wymagającymi przerwania leczenia były: nadwrażliwość oraz reakcje związane z infuzją, które wystąpiły u 0,5% pacjentów.

Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną. Poniższe działania niepożądane, związane z produktem leczniczym ONIVYDE pegylated liposomal, stwierdzono u 264 pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami leczonych po progresji choroby po terapii opartej na gemcytabinie. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (częstość  $\geq 20\%$ ) związanymi z produktami leczniczymi ONIVYDE pegylated liposomal + 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 pegylated liposomal 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 pegylated liposomal + 5-FU/LV.

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane opisane w tym punkcie pochodzą z wyników badań oraz doświadczenia po wprowadzeniu produktu ONIVYDE pegylated liposomal do obrotu.

Działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem leczniczym ONIVYDE pegylated liposomal podsumowano poniżej i przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania (tabela 4). 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  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )\* oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 4: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym ONIVYDE pegylated liposomal**

Klasyfikacja układów i narządów Częstość*	W skojarzeniu z oksaliplatyną/5-FU/LV (w badaniu NAPOLI-3)	W skojarzeniu z 5-FU/LV (w badaniu NAPOLI-1 i doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu)
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Często	Posocznica, zakażenie dróg moczowych, zakażenie <i>Candida</i> , zapalenie nosogardzieli	Wstrząs septyczny, posocznica, zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, zapalenie żołądka i jelit, kandydoza jamy ustnej
Niezbyt często	Zapalenie uchyłków, zapalenie płuc, ropień odbytu, zakażenie gorączkowe, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie błony śluzowej, zakażenie grzybicze jamy ustnej, zakażenie <i>Clostridium difficile</i> , zapalenie spojówek, czyrak, opryszczka zwykła, zapalenie krtani, zapalenie przyzębia, wysypka krostkowa, zapalenie zatok, zakażenie zęba, zakażenie grzybicze sromu i pochwy	Posocznica dróg żółciowych
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>		
Niezbyt często	Obrzęk okołoguzowy	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		
Bardzo często	Niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość
Często	Gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia	Limfopenia
Niezbyt często	Pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna	

<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		
Niezbyt często	Nadwrażliwość	Nadwrażliwość
Nieznana		Reakcja anafilaktyczna/rzekomoanafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Bardzo często	Hipokaliemia, zmniejszenie apetytu	Hipokaliemia, hipomagnezemia, odwodnienie, zmniejszenie apetytu
Często	Odwodnienie, hiponatremia, hipofosfatemia, hipomagnezemia, hipoalbuminemia, hipokalcemia	Hipoglikemia, hiponatremia, hipofosfatemia
Niezbyt często	Zaburzenia równowagi elektrolitowej, hiperkalcemia, śmierć komórek, hipochloremia, dna moczanowa, hiperglikemia, hiperkaliemia, niedobór żelaza, niedożywienie	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		
Często		Bezsenność
Niezbyt często	Bezsenność, stan splątania, depresja, nerwica	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Bardzo często	Neuropatia obwodowa, zaburzenie smaku, parestezje	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
Często	Drżenie, neurotoksyczność, dysestezja, zespół cholinergiczny, ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Zespół cholinergiczny, zaburzenie smaku
Niezbyt często	Napad drgawkowy, krwotok mózgowy, niedokrwienie mózgu, udar niedokrwienny, brak węchu, utrata smaku, zaburzenia równowagi, nadmierna senność, niedoczulica, upośledzenie umysłowe, letarg, zaburzenia pamięci, stan przedomdleniowy, omdlenie, przemijający napad niedokrwienny	
<b>Zaburzenia oka</b>		
Często	Niewyraźne widzenie	
Niezbyt często	Podrażnienie oczu, zmniejszona ostrość wzroku	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>		
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
<b>Zaburzenia serca</b>		
Często	Częstoskurcz	Niedociśnienie tętnicze
Niezbyt często	Dławica piersiowa, ostry zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Często	Niedociśnienie tętnicze, incydenty zakrzepowo-zatorowe	Zatorowość płucna, incydenty zakrzepowo-zatorowe
Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze, uczucie zimna w kończynach, krwiak, zapalenie żył	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		
Często	Zatorowość płucna, czkawka, duszność, krwawienie z nosa	Duszność, dysfonia
Niezbyt często	Ból jamy ustnej i gardła, kaszel, hiperoksja, zapalenie błony śluzowej nosa, niedodma, dysfonia, zapalenie płuc	Niedotlenienie
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Bardzo często	Biegunka, nudności, wymioty, ból	Biegunka, wymioty, nudności, ból

	brzucha/dyskomfort, zapalenie jamy ustnej	brzucha, zapalenie jamy ustnej
Często	Zapalenie okrężnicy, zapalenie jelit, zaparcia, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, rozdęcie brzucha, niestrawność, choroba refluksowa przełyku, hemoroidy, dysfagia	Zapalenie jelita grubego, hemoroidy
Niezbyt często	Toksyczne działanie na przewód pokarmowy, niedrożność dwunastnicy, nietrzymanie odbytu, wrzód aftowy, dysestezja w jamie ustnej, ból jamy ustnej, zaburzenia języka, szczelina odbytu, zapalenie kątowe warg, dyschezja, parestezje w jamie ustnej, próchnica zębów, odbijanie, zaburzenia żołądkowe, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia dziąseł, ból dziąseł, obecność krwi w kale, przeczulica zębów, porażenna niedrożność jelit, obrzęk warg, owrzodzenie jamy ustnej, skurcz przełyku, choroba przyzębia, krwotok z odbytu	Zapalenie przełyku, zapalenie odbytnicy
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Często	Hiperbilirubinemia	Hipoalbuminemia
Niezbyt często	Zapalenie dróg żółciowych, toksyczne zapalenie wątroby, cholestaza, cytoliza wątroby	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		
Bardzo często	Łysienie	Łysienie
Często	Sucha skóra, zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka, nadmierna pigmentacja skóry	Świąd
Niezbyt często	Świąd, nadmierna potliwość, pęcherzowe zapalenie skóry, uogólnione złuszczone zapalenie skóry, rumień, toksyczne działanie na paznokcie, grudki, wybroczyny, łuszczyca, wrażliwa skóra, złuszczenie skóry, zmiany skórne, teleangiektazje, pokrzywka	Pokrzywka, wysypka, przebarwienie paznokci
Nieznana		Rumień
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		
Często	Oslabienie mięśni, ból mięśni, kurcze mięśni	
Niezbyt często	Ból stawów, ból pleców, ból kości, ból kończyny, zapalenie wielostawowe	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		
Często	Ostre uszkodzenie nerek	Ostra niewydolność nerek
Niezbyt często	Zaburzenie czynności nerek, niewydolność nerek, zaburzenie oddawania moczu, białkomocz	
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		
Niezbyt często	Suchość sromu i pochwy	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		
Bardzo często	Astenia, zapalenie błony śluzowej	Gorączka, obrzęk obwodowy, zapalenie błony śluzowej, astenia
Często	Gorączka, obrzęk, dreszcze	Reakcja związana z infuzją, obrzęk
Niezbyt często	Złe samopoczucie, ogólne pogorszenie stanu zdrowia, stan zapalny, zespół niewydolności wielonarządowej,	



	choroba grypopodobna, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, ból pod pachą, ból w klatce piersiowej, hipotermia, ból, obrzęk twarzy, nietolerancja temperatury, kseroza	
<b>Badania diagnostyczne</b>		
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała
Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT), zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego
Niezbyt często	Zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, zmniejszenie stężenia białka całkowitego, zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie liczby monocytów, zwiększenie stężenia troponiny I	
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		
Często	Reakcja związana z infuzją	

\* Na podstawie badania NAPOLI-1 nie można oszacować częstości występowania określonej jako „rzadko” ze względu na małą liczebność próby.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Mielosupresja

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z oksaliplatyną, 5-fluorouracylem i leukoworyną*

Zdarzeniami prowadzącymi do zgonu były: gorączka neutropeniczna lub pancytopenia, oba zdarzenia wystąpiły u 0,3% pacjentów z ramienia otrzymującego NALIRIFOX.

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną*

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

##### Neutropenia/leukopenia

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z oksaliplatyną, 5-fluorouracylem i leukoworyną*

U 0,8% pacjentów otrzymujących NALIRIFOX wystąpiła leukopenia stopnia 3. i 4.

W badaniu NAPOLI-3, w którym ONIVYDE pegylated liposomal plus oksaliplatyna/5-FU/LV (NALIRIFOX) porównywano do gemcytabiny z nab-paklitakselem (Gem + NabP), dane dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania neutropenii w ramieniu otrzymującym Gem + NabP. Neutropenia stopnia 3. lub 4., zmniejszenie liczby neutrofilii i gorączka neutropeniczna wystąpiły odpowiednio u 14,1%, 9,7% i 1,9% pacjentów leczonych terapią NALIRIFOX.

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną*

Neutropenia/leukopenia była najistotniejszym skutkiem toksyczności hematologicznej. Neutropenia stopnia 3. lub wyższego występowała częściej u pacjentów leczonych produktami leczniczymi ONIVYDE pegylated liposomal + 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 pegylated liposomal + 5-FU/LV [u 4 pacjentów (3,4%)] w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą 5-FU/L [u 1 pacjenta (0,7%)].

Mediana czasu do wystąpienia najniższego poziomu neutropenii  $\geq 3$ . stopnia wynosi 23 (zakres 8-104) dni po przyjęciu pierwszej dawki produktu ONIVYDE pegylated liposomal.

#### Małopłytkowość

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z oksaliplatyną, 5-fluorouracylem i leukoworyną*

U 0,5% pacjentów otrzymujących NALIRIFOX wystąpiła małopłytkowość stopnia 3. i 4.

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną*

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

#### Niedokrwistość

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z oksaliplatyną, 5-fluorouracylem i leukoworyną*

U 7,3% pacjentów otrzymujących NALIRIFOX wystąpiła niedokrwistość stopnia 3. i 4.

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną*

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

#### Ostra niewydolność nerek

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z oksaliplatyną, 5-fluorouracylem i leukoworyną*

W badaniu NAPOLI-3, u pacjentów otrzymujących NALIRIFOX, zaburzenia czynności nerek wystąpiły u 0,3% pacjentów i były stopnia 3. lub 4., niewydolność nerek stopnia 1. do 4. wystąpiła u 0,5% pacjentów, w tym u 0,3% pacjentów stopnia 3. lub 4., ostre uszkodzenie nerek stopnia 1. do 4. wystąpiło u 1,1% pacjentów, w tym u 0,8% pacjentów - stopnia 3. lub 4. Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi wszystkich stopni od 1. do 4. wystąpiło u 1,4% pacjentów, w tym u 0,3% pacjentów stopnia 3. lub 4., zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny stopnia 1. lub 2. wystąpiło u 0,3% pacjentów otrzymujących NALIRIFOX. Wystąpił jeden przypadek (0,3%) niewydolności nerek zakończonej zgonem w ramieniu NALIRIFOX.

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną*

W badaniu NAPOLI-1 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 pegylated liposomal + 5-FU/LV.

#### Biegunka i powiązane działania niepożądane

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z oksaliplatyną, 5-fluorouracylem i leukoworyną*

W badaniu NAPOLI-3, dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wykazały większą częstość występowania biegunki zgłaszanej w ramieniu NALIRIFOX dla wszystkich stopni ciężkości oraz dla stopnia 3. lub 4. Biegunka stopnia 1. do 4. wystąpiła u 64,3% pacjentów, a biegunka stopnia 3. lub 4. wystąpiła u 19,5% pacjentów z ramienia NALIRIFOX. U pacjentów otrzymujących NALIRIFOX zgłaszano objawy reakcji cholinergiczej, takie jak nieżyt nosa, wyciek wodnisty z nosa, nadmierne wydzielanie śliny, nagłe zaczerwienienie twarzy i szyi, uderzenia gorąca, zwiększone łzawienie.

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną*  
W badaniu NAPOLI-1, biegunka stopnia 3. lub stopnia 4. wystąpiła u 12,8% pacjentów przyjmujących produkty lecznicze ONIVYDE pegylated liposomal + 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 pegylated liposomal. Może się pojawić biegunka o wczesnym początku, występująca najczęściej  $\leq 24$  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, zwięźnienie źrenic i zbyt intensywna perystaltyka jelit mogąca powodować skurcze brzucha. Biegunka o wczesnym początku wystąpiła u 29,9% pacjentów, a zdarzenia cholinergiczne wystąpiły u 3,4% pacjentów przyjmujących produkty lecznicze ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

#### Reakcje związane z infuzją

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z oksaliplatyną, 5-fluorouracylem i leukoworyną*

W badaniu NAPOLI-3, reakcja związana z infuzją wystąpiła u 1,4% pacjentów otrzymujących NALIRIFOX. Wszystkie z tych reakcji były łagodne lub umiarkowane (stopnia 1. lub 2.).

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną*

W badaniu NAPOLI-1 ostre reakcje związane z infuzją zgłoszono u 6,8% pacjentów w grupie przyjmującej produkty lecznicze ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

#### Inne szczególne grupy pacjentów

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Ogólnie nie stwierdzono dużych różnic klinicznych w zakresie bezpieczeństwa stosowania między pacjentami w wieku  $\geq 65$  lat a pacjentami w wieku  $< 65$  lat.

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z oksaliplatyną, 5-fluorouracylem i leukoworyną*

W badaniu NAPOLI-3, mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres od 20 do 85), 50,1% pacjentów było w wieku co najmniej 65 lat, a 6,9% pacjentów w wieku 75 lat lub starszych. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w poszczególnych grupach wiekowych były zgodne z danymi z ramienia NALIRIFOX w całej populacji.

*Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i leukoworyną*

W badaniu NAPOLI-1 obserwowano wyższy odsetek przypadków przerwania leczenia pacjentów w wieku od  $\geq 65$  do  $< 65$  lat leczonych produktami leczniczymi ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (odpowiednio 14,8% względem 7,9%), 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  $\geq 65$  lat (68,5% i 44,4%). Z kolei u leczonych produktami leczniczymi ONIVYDE pegylated liposomal + 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  $\leq 75$  lat ( $n = 105$ ).

##### Pacjenci rasy żółtej

W badaniu NAPOLI-1, w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej u pacjentów rasy żółtej zaobserwowano zmniejszoną częstość występowania biegunki [biegunka  $\geq$  stopnia 3. wystąpiła u 14 (19,2%) z 73 pacjentów rasy kaukaskiej 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 pegylated liposomal + 5-FU/LV częstość występowania neutropenii  $\geq$  stopnia 3. była większa u pacjentów rasy żółtej [18 z 33 (55%)] niż u pacjentów rasy kaukaskiej [13 z 73 (18%)].

Gorączkę neutropeniczną/posocnicę neutropeniczną zgłoszono u 6% pacjentów rasy żółtej w porównaniu z 1% pacjentów rasy kaukaskiej. 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 kaukaskiej.

#### 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 z allelem UGT1A1

Osoby o genotypie homozygotycznym 7/7 pod względem allelu UGT1A1\*28 są bardziej zagrożone neutropenią wskutek podawania irynotekanu nieliposomowego. W badaniu NAPOLI-1 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 pegylated liposomal wynoszącą 70 mg/m<sup>2</sup> pc. [30 z 110 (27,3%)] (patrz punkt 5.1). Ta obserwacja nie została oceniona w badaniu NAPOLI-3.

#### Pacjenci z niedowagą (wskaźnik masy ciała $<18,5$ kg/m<sup>2</sup> pc.)

W badaniu NAPOLI-1, 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). Ta obserwacja nie została oceniona w badaniu NAPOLI-3.

#### 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  
Faks: + 48 22 49 21 309  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych pacjentom z różnymi nowotworami podawano produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w dawkach do 210 mg/m<sup>2</sup> pc. Działania niepożądane u tych pacjentów były podobne do zgłaszanych przy zalecanej dawce 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 pegylated liposomal. 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: inhibitory topoisomerazy I (TOP1). Kod ATC: L01CE02.

#### Mechanizm działania

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

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### NAPOLI-3

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z oksaliplatiną, 5-fluorouracylem i leukoworyną (NALIRIFOX) oceniono w badaniu NAPOLI-3 - badaniu randomizowanym, wielośrodowym, otwartym, z aktywną kontrolą, które obejmowało 770 pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii z powodu przerzutów. Randomizację stratyfikowano według regionu, przerzutów do wątroby i stanu sprawności według skali ECOG. Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

NALIRIFOX: dawka produktu ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w dożylniej infuzji w ciągu 90 minut, następnie dawka oksaliplatyny wynosząca 60 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w dożylniej infuzji w ciągu 120 minut, następnie dawka leukoworyny wynosząca 400 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie w ciągu 30 minut, a następnie dawka 5-FU wynosząca 2400 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie w ciągu 46 godzin, co 2 tygodnie.

Gem + NabP: dawka nab-paklitakselu 125 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w dożylniej infuzji w ciągu 35 minut, następnie dawka gemcytabiny wynosząca 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie w ciągu 30 minut dnia 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu.

Pacjenci o stwierdzonym genotypie homozygotycznym pod względem allelu UGT1A1\*28 rozpoczęli leczenie produktem ONIVYDE pegylated liposomal w tej samej dawce (50 mg/m<sup>2</sup> pc. produktu ONIVYDE pegylated liposomal) i byli ściśle monitorowani w celu kontroli bezpieczeństwa stosowania.

Leczenie kontynuowano do czasu, gdy według kryteriów RECIST v. 1.1. (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) określono progresję choroby lub nieakceptowalną toksyczność. Ocenę

stanu guza przeprowadzono na początku badania, a następnie co 8 tygodni, zgodnie z oceną badacza według RECIST v. 1.1.

Głównymi parametrami oceny skuteczności były: całkowity czas przeżycia (ang. *Overall survival*, OS), czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression free survival*, PFS) i wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *Objective response rate*, ORR).

Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka pacjentów były następujące: mediana wieku 65 lat (zakres: 20-85); 50% w wieku 65 lat lub starszych; 56% mężczyzn; 83% pacjentów rasy białej; 5% Azjatów; 3% pacjentów czarnoskórych lub Afroamerykanów; stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 u 43% lub 1 u 57% pacjentów; 87% pacjentów miało przerzuty do wątroby.

Badanie NAPOLI-3 wykazało statystycznie istotną poprawę wartości OS i PFS w ramieniu NALIRIFOX w porównaniu z ramieniem Gem + NabP, zgodnie z pierwotną definicją warstw w planie analizy statystycznej. Mediana OS wyniosła 11,1 miesiąca (95%CI: 10,0, 12,1; współczynnik ryzyka HR (ang. *Hazard Ratio*) 0,84 (95% CI: 0,71, 0,99); p=0,04) dla ramienia NALIRIFOX i 9,2 miesiąca (95% CI: 8,3, 10,6) dla ramienia Gem + NabP w analizie końcowej. Wyniki zaktualizowanej analizy OS podsumowano w tabeli 5 i na rysunku 1 (OS).

**Tabela 5: Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu klinicznym NAPOLI-3**

	<b>NALIRIFOX</b> (N=383)	<b>Gem + NabP</b> (N=387)
<b>Zaktualizowany całkowity czas przeżycia, data graniczna = 3 października 2023 r.</b>		
Liczba zgonów, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Mediana całkowitego czasu przeżycia (miesiące)	11,1	9,2
(95% CI)	(10,0, 12,1)	(8,3, 10,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI)*	0,85 (0,73, 0,99)	
<b>Czas przeżycia wolny od progresji, data graniczna = 23 lipca 2022 r.**</b>		
Zgon lub progresja, n (%)	249 (65)	259 (67)
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (miesiące)	7,4	5,6
(95% CI)	(6,0, 7,7)	(5,3, 5,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI)*	0,70 (0,59, 0,84)	
Wartość p †	0,0001	
<b>Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie, data graniczna = 23 lipca 2022 r.</b>		
ORR (95% CI)	41,8 (36,8, 46,9)	36,2 (31,4, 41,2)
CR, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)
PR, n (%)	159 (41,5)	139 (35,9)

NALIRIFOX = ONIVYDE pegylated liposomal + oksaliplatyna/5-fluorouracyl/leukoworyna; Gem + NabP = gemcytabina+nab-paklitaxel

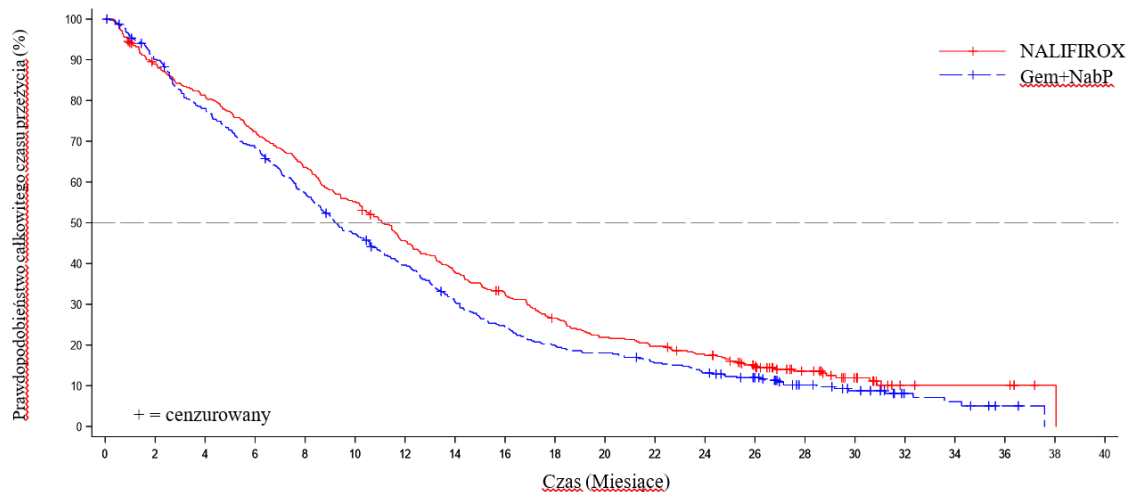
\* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa według wyjściowego stanu sprawności ECOG, regionu (Ameryka Północna, Azja Wschodnia i reszta świata) oraz przerzutów do wątroby.

\*\* Pacjenci byli cenzurowani po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub wycofaniu zgody na badanie, utracie leczenia FU lub pominięciu 2 kolejnych ocen guza, po których nastąpiła progresja lub zgon.

† Na podstawie stratyfikowanego testu log-rank.

Skróty: CR = odpowiedź pełna (*complete response*), PR = odpowiedź częściowa (*partial response*); CI = przedział ufności (*confidence interval*)

**Rysunek 1: Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca zaktualizowanego całkowitego czasu przeżycia w badaniu NAPOLI-3, data graniczna = 3 października 2023 r.**



Liczba zagrożonych pacjentów :

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
NALIFIROX	383	337	308	274	241	209	171	142	119	97	80	72	62	45	29	17	6	5	5	1	0
Gem+NabP	387	345	298	261	218	179	148	113	91	74	67	57	48	38	24	17	8	6	2	0	0

## NAPOLI-1

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal lub leczenia produktami leczniczymi ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą 5-FU/LV.

Pacjenci przydzieleni losowo do grupy ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV otrzymywali co 2 tygodnie produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci infuzji dożylniej przez 90 minut, następnie LV w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie przez 30 minut, a następnie 5-FU w dawce 2400 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie przez 46 godzin. Pacjentom homozygotycznym pod względem allelu UGT1A1\*28 podawano mniejszą dawkę początkową produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal (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/m<sup>2</sup> pc. dożylnie przez 30 minut, a następnie 5-FU w dawce 2000 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie przez 24 godziny. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy poddawanej monoterapii produktem leczniczym ONIVYDE pegylated liposomal otrzymywali 100 mg/m<sup>2</sup> 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)  $\geq 70$ , prawidłowe stężenie bilirubiny, aktywność aminotransferaz  $\leq 2,5$ -krotności GGN lub  $\leq 5$ -krotności GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby oraz poziom albuminy  $\geq 3,0$  g/dl.

Łącznie 417 pacjentów przydzielono losowo do grupy ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (N = 117), grupy poddawanej monoterapii produktem leczniczym ONIVYDE pegylated liposomal (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 kaukaskiej, 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 6. Całkowity czas przeżycia przedstawiono na rysunku 2.



**Tabela 6 Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu klinicznym NAPOLI-1**

	<b>ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (N = 117)</b>	<b>5-FU/LV (N = 119)</b>
<b>Całkowity czas przeżycia<sup>1</sup></b>		
<b>Liczba zgonów, n (%)</b>	<b>75 (64)</b>	<b>80 (67)</b>
Mediana OS (miesiące)	6,1	4,2
(95% Przedział ufności (CI))	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI) <sup>3</sup>	0,67 (0,49-0,92)	
Wartość p <sup>4</sup>	0,0122	
<b>Czas przeżycia wolny od progresji choroby<sup>1,2</sup></b>		
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) <sup>3</sup>	0,56 (0,41-0,75)	
Wartość p <sup>4</sup>	0,0001	
<b>Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie<sup>2</sup></b>		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95% CI wskaźnika <sup>5</sup>	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Różnica we wskaźniku (95% CI) <sup>5</sup>	15,4 (8,5; 22,3)	
Wartość p <sup>6</sup>	<0,0001	

<sup>1</sup> Mediana to oszacowana metodą Kaplana-Meiera mediana czasu przeżycia.

<sup>2</sup> Według wytycznych RECIST, ver. 1.1.

<sup>3</sup> Analiza za pomocą modelu Coxa.

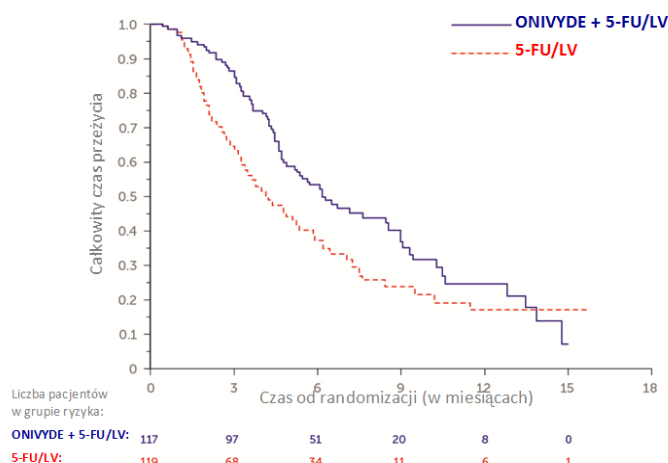
<sup>4</sup> Test log-rank bez stratyfikacji.

<sup>5</sup> Na podstawie aproksymacji normalnej.

<sup>6</sup> Dokładny test Fishera.

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

## Rysunek 2 Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca całkowitego czasu przeżycia w badaniu NAPOLI-1



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

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka 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 pegylated liposomal w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, w dawkach od 35 do 155 mg/m<sup>2</sup> pc. u 1058 pacjentów z rakiem z użyciem populacyjnej analizy farmakokinetycznej. Parametry farmakokinetyczne całkowitego irynotekanu i SN-38, po podaniu produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii lub w ramach chemioterapii skojarzonej i w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc. w schemacie NALIRIFOX (ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatyna/5-FU/LV), przedstawiono w tabeli 7.

**Tabela 7: Podsumowanie średniej geometrycznej (geometrycznego CV) całkowitego irynotekanu i całkowitego SN-38**

Dawka początkowa (mg/m <sup>2</sup> pc.)	Opisowa statystyka	Całkowity irynotekan			Całkowity SN-38	
		C <sub>max</sub> [µg/ml]	AUC <sub>ss</sub> [dzień·µg/ml]	t <sub>1/2</sub> [dzień]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	AUC <sub>ss</sub> [dzień·ng/ml]
50*	N	360	360	360	360	360
	Średnia geometryczna	25,1	37,8	1,93	2,09	12,1
	Geometryczny CV (%)	18,5	73,6	14	42,1	46,6

70**	N	116	116	116	116	116
	Średnia geometryczna	29,0	46,6	1,91	2,50	14,5
	Geometryczny CV (%)	17,6	60,3	8,4	57,3	45,0

AUC<sub>SS</sub>: pole powierzchni pod krzywą stężenia w osoczu w stanie stacjonarym w okresie dwóch tygodni

t<sub>1/2</sub>: okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji

C<sub>max</sub> = maksymalne stężenie w osoczu

CV = współczynnik zmienności

\* ONIVYDE pegylated liposomal/oksalipiatyna/5-FU/leukoworyna (NAPOLI-3)

\*\* ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU/leukoworyna (NAPOLI-1)

### 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/m<sup>2</sup>). Objętość dystrybucji produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal wynosi 4 L (uzyskana z analizy farmakokinetyki populacyjnej), co sugeruje, że występowanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal ogranicza się w dużej mierze do płynu w układzie naczyniowym.

Wiązanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal z białkami osocza jest minimalne (<0,44% całkowitego irynotekanu w produkcie leczniczym ONIVYDE pegylated liposomal).

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

Irnotekan uwalniany z otoczek liposomowych podlega przemianom metabolicznym podobnym do zgłaszanych w przypadku irnotekanu nieliposomowego.

W konwersji metabolicznej irnotekanu do aktywnego metabolitu SN-38 uczestniczą enzymy — karboksyloesterazy. Badania *in vitro* wykazały, że irnotekan, 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 farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono istotnego związku między polimorfizmem genu UGT1A1\*28 (7/7 pacjenci homozygotyczni (8%) vs 7/7 pacjenci niehomozygotyczni) a klirensiem SN-38.

### Eliminacja

Dyspozycja produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal i irnotekanu nieliposomowego u ludzi nie została całkowicie wyjaśniona.

Wydalenie z moczem irnotekanu nieliposomowego wynosi od 11% do 20%, dla SN-38 to <1%, a dla glukuronidu SN-38 — 3%. Łączne wydalenie z żółcią oraz z moczem irnotekanu i jego metabolitów (SN-38 i glukuronidu SN-38) w okresie 48 godzin po podaniu irnotekanu nieliposomowego u dwóch pacjentów wynosiło od około 25% (100 mg/m<sup>2</sup>) do 50% (300 mg/m<sup>2</sup>).

### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono oddzielnego badania farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Klirensu kreatyniny nie uznano za istotną współzmienną klirensu SN-38. Brak wystarczających danych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL<sub>cr</sub> <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 zwiększone stężenie bilirubiny wiązało się z mniejszym klirensiem SN-38. Stężenie bilirubiny wynoszące 1,14 mg/dl (95. percentyl całej populacji) prowadzi do zwiększenia wartości AUC dla SN-38 o 32% w porównaniu do mediany stężenia bilirubiny wynoszącej 0,44 mg/dl (spośród 1055 pacjentów ocenianych w modelu, u 54 pacjentów stężenia bilirubiny wynosiły  $\geq 1,14$  mg/dl). Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów ze stężeniem bilirubiny  $> 2,8$  mg/dl. Nie odnotowano 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 20 do 87 lat, z których 11% we wcześniejszych badaniach i 6,9% w badaniu NAPOLI-3 było w wieku  $\geq 75$  lat, wynika, że wiek nie miał znaczącego klinicznie wpływu na ekspozycję na irynotekan i SN-38.

Płeć została uznana za istotną współzmienną w analizie farmakokinetyki populacyjnej ze zwiększeniem wartości AUC irynotekanu o 28% i klinicznie znaczącym zwiększeniem wartości AUC SN-38 o 32% u kobiet, jeśli nie skorygowano go o żadną inną współzmienną.

### *Pochodzenie etniczne*

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że wartość AUC irynotekanu jest o 32% mniejsza, co ma znaczenie kliniczne, u uczestników pochodzenia azjatyckiego niż u uczestników z innych grup etnicznych.

## Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

### NAPOLI-3

W analizie dotyczącej ekspozycji i bezpieczeństwa stosowania, skupiającej się na danych 360 pacjentów włączonych do badania NAPOLI-3 i leczonych dawką 50 mg/m<sup>2</sup> pc. produktu ONIVYDE pegylated liposomal w skojarzeniu z 5-FU, LV i oksaliplatyną, prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki stopnia 3. lub wyższego, lub neutropenii stopnia 3., lub wyższego, wydawało się zwiększać wraz ze wzrostem ekspozycji zarówno na irynotekan, jak i SN-38. Stwierdzono, że reakcja ekspozycja-skuteczność nie była istotna statystycznie.

### NAPOLI-1

W analizie połączonych danych uzyskanych dla 353 pacjentów wyższe stężenie C<sub>max</sub> SN-38 w osoczu wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia neutropenii, a wyższe stężenie C<sub>max</sub> całkowitego irynotekanu w osoczu wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia biegunki.

W badaniu NAPOLI-1 ekspozycja na większe stężenia całkowite irynotekanu i SN-38 w osoczu w grupie leczonej produktami leczniczymi ONIVYDE pegylated liposomal + 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 pegylated liposomal raz na 3 tygodnie przez 18 tygodni wynosiła 155 mg/m<sup>2</sup> pc.

W badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzonych na psach produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal nie wykazał wpływu na parametry sercowo-naczyniowe, hemodynamiczne, elektrokardiograficzne ani oddechowe w dawkach do 18 mg/kg mc. lub 360 mg/m<sup>2</sup> 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 pegylated liposomal. Irynotekan nieliposomalowy i SN-38 wykazały działanie genotoksyczne *in vitro* w teście aberracji chromosomalnych przeprowadzonym na komórkach CHO, jak również *in vivo* w teście mikrojąderek 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 pegylated liposomal. W przypadku irynotekanu nieliposomalowego podawanego szczurom raz w tygodniu przez 13 tygodni w dawce maksymalnej wynoszącej 150 mg/m<sup>2</sup> 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 irynotekan uważa się za substancję potencjalnie rakotwórczą.

#### Toksyczny wpływ na rozród

Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal.

Irynotekan nieliposomalowy 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 nieliposomalowy powodował atrofię 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 pegylated liposomal z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

#### Nieotwarta fiolka

3 lata.

#### Po rozcieńczeniu

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

#### Przygotowanie i podawanie dyspersji

Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal jest dostarczany w postaci jałowej dyspersji liposomowej w stężeniu 4,3 mg/ml, który przed podaniem należy rozcieńczyć stosując igłę o rozmiarze nie większym niż 21 G. Produkt leczniczy należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań lub roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby przygotować dyspersję o odpowiedniej dawce produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal rozcieńczoną do objętości końcowej wynoszącej 500 ml. Rozcieńczoną dyspersję należy wymieszać poprzez delikatne odwracanie. Rozcieńczona dyspersja jest bezbarwna lub biaława bądź lekko opalizująca i nie zawiera widocznych cząstek stałych.

W leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal należy podawać przed oksaliplatyną, następnie podawać LV, następnie podawać 5-FU. W leczeniu gruczolakoraka trzustki z przerzutami u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła progresja po leczeniu opartym na gemcytabinie, produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal należy podawać przed produktem leczniczym LV, po którym z kolei podaje się produkt leczniczy 5-FU. Produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal nie wolno podawać poprzez wstrzyknięcie w bolusie ani w postaci nierozcieńczonej dyspersji.

Podczas przygotowywania produktu leczniczego do infuzji należy stosować technikę aseptyczną. Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal 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.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2021 r.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

25/04/2024

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