SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 10ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje irinotecanum 43 mg (jako irinotecani sucrosofatum v pegylované lipozomální formě).

Jeden ml koncentrátu obsahuje irinotecanum 4,3 mg (jako irinotecani sucrosofatum v pegylované lipozomální formě).

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml koncentrátu obsahuje 0,144 mmol (3,31 mg) sodíku.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní disperzi.
Bílá až mírně nažloutlá neprůhledná izotonická lipozomální disperze.
Koncentrát má pH 7,2 a osmolalitu 295 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal je indikován:
- v kombinaci s oxaliplatinou, fluoruracilem (5-FU) a leukovorinem (LV) k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu,
- v kombinaci s 5-FU a LV k léčbě metastazujícího adenokarcinomu pankreatu u dospělých pacientů, u nichž došlo k progresi po terapii založené na gemcitabinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal smí pacientům předepisovat a podávat pouze lékaři a zdravotničtí pracovníci se zkušenostmi s protinádorovými terapiemi.

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal není ekvivalentem nelipozomálních forem irinotekanu a nesmí být s nimi zaměňován.

Dávkování

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se nemá podávat v monoterapii a má se podávat až do progrese onemocnění nebo do doby, kdy ho pacient přestane tolerovat.

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s oxaliplatinou, fluoruracilem a leukovorinem:

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal, oxaliplatina, LV a 5-FU se mají podávat postupně. Doporučená dávka přípravku ONIVYDE pegylated liposomal je 50 mg/m² intravenózně po dobu 90 minut, následuje oxaliplatina v dávce 60 mg/m^2 intravenózně po dobu 120 minut, poté LV v dávce 400 mg/m^2 intravenózně po dobu 30 minut a poté 5-FU v dávce 2 400 mg/m^2 intravenózně po dobu 46 hodin. Tento režim se má podávat každé 2 týdny.

Pokud není oxaliplatina dobře tolerována, lze ji vysadit a pokračovat v léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

Doporučená úvodní dávka přípravku ONIVYDE pegylated liposomal u pacientů, o nichž je známo, že jsou homozygoty pro alelu UGT1A1*28, se nemění a zůstává 50 mg/m^2 podávaných intravenózně po dobu 90 minut (viz body 5.1 a 5.2).

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s fluoruracilem a leukovorinem:

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal, leukovorin a fluoruracil se mají podávat postupně. Doporučená dávka a režim přípravku ONIVYDE pegylated liposomal je 70 mg/m^2 intravenózně po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m^2 intravenózně po dobu 30 minut a poté 5-FU 2400 mg/m^2 intravenózně po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Sníženou počáteční dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal 50mg/m^2 je třeba zvážit u pacientů, o nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1*28 (viz body 4.8 a 5.1). V následných cyklech je třeba zvážit zvýšení dávky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 70 mg/m^2, pokud je tolerována.

Premedikace

Doporučuje se, aby pacienti dostali premedikací standardními dávkami dexamethasonu (nebo ekvivalentním kortikosteroidem) společně s antagonistou 5-HT_3 (nebo jiným antiemetikem) alespoň 30 minut před infuzí přípravku ONIVYDE pegylated liposomal.

Úprava dávky

Každá úprava dávky má být založena na nejhorší předchozí toxicitě. Úprava dávky LV není nutná.
Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s oxaliplatinou, fluoruracilem a leukovorinem:

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávek pro přípravek ONIVYDE pegylated liposomal + oxaliplatina/5-FU/LV

Stupeň toxicity (hodnota) podle NCI CTCAE†	***Úpravy přípravku ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatina/5-FU***	
Hematologická toxicita		
Neutropenie	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud nebude absolutní počet neutrofilů ≥ 2000 buněk/mm^3 (2x10^9/l).	
3. nebo 4. stupeň (<1000 buněk/mm^3) nebo febrilní neutropenie	***První výskyt***	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 80 % úvodní dávky. Snižte dávku oxaliplatiny a 5-FU o 20 %.
	Druhý výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 65 % úvodní dávky. Snižte dávku oxaliplatiny a 5-FU o dalších 15 %.
	Třetí výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 50 % úvodní dávky. Snižte dávku oxaliplatiny a 5-FU o dalších 15 %.
	Čtvrtý výskyt	Ukončete léčbu.
Trombocytopenie Leukopenie	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud nebude počet trombocytů ≥ 100 000/mm^3 (100x10^9/l). Úpravy dávek u leukopenie a trombocytopenie jsou založeny na stupních toxicity podle Všeobecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky podle Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA (NCI CTCAE, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) a jsou stejné jako výše uvedená doporučení pro neutropenii.	

Stupeň toxicity (hodnota) podle NCI CTCAE†	***Úpravy přípravku ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatina/5-FU***	
Nehematologická toxicita*		
Průjem	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud průjem neustoupí na ≤ 1. stupně (o 2–3 stolice/den více než v době před léčbou).	
2. stupeň	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud průjem neustoupí na ≤ 1. stupně (o 2–3 stolice/den více než v době před léčbou).	
3. nebo 4. stupeň	***První výskyt***	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 80 % úvodní dávky. Snižte dávku oxaliplatiny a 5-FU o 20 %.
	Druhý výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 65 % úvodní dávky. Snižte dávku oxaliplatiny a 5-FU o dalších 15 %.
	Třetí výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 50 % úvodní dávky. Snižte dávku oxaliplatiny a 5-FU o dalších 15 %.
	Čtvrtý výskyt	Ukončete léčbu.
Všechny ostatní toxicity* *3. nebo 4. stupeň*	***První výskyt***	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 80 % úvodní dávky. Snižte dávku oxaliplatiny a 5-FU o 20 %.
	Druhý výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 65 % úvodní dávky. Snižte dávku oxaliplatiny a 5-FU o dalších 15 %.
	Třetí výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 50 % úvodní dávky. Snižte dávku oxaliplatiny a 5-FU o dalších 15 %.
	Čtvrtý výskyt	Ukončete léčbu.
Pro nauzeu a zvracení stupně ≥ 3	Snižte dávku pouze v případě, že se objeví navzdory optimální antiemetické léčbě.	
Syndrom ruka-noha: 3. nebo 4. stupeň	***První výskyt***	Ukončete léčbu.
Neurocerebelární toxicita jakéhokoli stupně nebo kardiální toxicita ≥ 2. stupně	***První výskyt***	Ukončete léčbu.
Anafylaktická reakce	***První výskyt***	Ukončete léčbu.
Intersticiální plicní proces	***První výskyt***	Ukončete léčbu.

* Nezahrnuje astenii a anorexii;
† NCI CTCAE = Všeobecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky podle Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), v platné verzi.

U pacientů, kteří jsou homozygoty pro alelu UGT1A1*28 má být léčba přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal zahájena stejnou dávkou a mají se uplatňovat stejné požadavky na snížení dávky.

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s fluoruracilem a leukovorinem:

U pacientů, kteří zahájí léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal v dávce 50 mg/m^2 a dávka se jim nezvyšuje na 70 mg/m^2, se doporučuje první snížení dávky na 43 mg/m^2 a druhé snížení dávky na 35 mg/m^2. U pacientů, u nichž je nutné další snížení dávky, se má léčba ukončit.

U pacientů, o nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1*28 a jsou během prvního léčebného cyklu (snížená dávka 50 mg/m^2) bez lékových toxicit, lze dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal v následných cyklech zvýšit na celkovou dávku 70 mg/m^2 na základě individuální tolerance pacienta.

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávek při léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV u toxicit 3–4. stupně u pacientů, kteří nejsou homozygoty alely UGT1A1*28

Stupeň toxicity (hodnota) podle NCI CTCAE	**Úprava přípravku ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (u pacientů, kteří nejsou homozygoty alely UGT1A1*28)**	
Hematologické toxicity		
Neutropenie	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud nebude absolutní počet neutrofilů ≥ 1500 buněk/mm^3.	
3. stupeň nebo 4. stupeň (< 1000 buněk/mm^3) **nebo febrilní neutropenie**	***První výskyt***	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m^2. Snižte dávku 5-FU o 25 % (1800 mg/m^2).
	Druhý výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m^2. Snižte dávku 5-FU o dalších 25 % (1350 mg/m^2).
	Třetí výskyt	Ukončete léčbu.
Trombocytopenie **Leukopenie**	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud nebude počet trombocytů ≥ 100 000/mm^3. Úpravy dávek u leukopenie a trombocytopenie jsou založeny na stupních toxicity podle Obecných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody Národního onkologického ústavu (NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) a jsou stejné jako výše uvedená doporučení pro neutropenii.	
Nehematologické toxicity[2]		
Průjem	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud průjem nedosáhne ≤ 1. stupně (o 2–3 stolice/den více než v době před léčbou).	
2. stupeň	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud průjem nedosáhne ≤ 1. stupně (o 2–3 stolice/den více než v době před léčbou).	
3. nebo 4. stupeň	***První výskyt***	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m^2. Snižte dávku 5-FU o 25 % (1800 mg/m^2).
	Druhý výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m^2. Snižte dávku 5-FU o dalších 25 % (1350 mg/m^2).

Stupeň toxicity (hodnota) podle NCI CTCAE	**Úprava přípravku ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (u pacientů, kteří nejsou homozygoty alely UGT1A1*28)**	
	Třetí výskyt	Ukončete léčbu.
Nauzea/zvracení	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud nauzea/zvracení nedosáhne ≤ 1. stupně nebo stavu na začátku léčby.	
3. nebo 4. stupeň *(navzdory antiemetické terapii)*	***První výskyt***	Optimalizujte antiemetickou terapii. Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m^2.
	Druhý výskyt	Optimalizujte antiemetickou terapii. Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m^2.
	Třetí výskyt	Ukončete léčbu.
Jaterní, renální, respirační nebo jiné[2] toxicity ***3. nebo 4. stupeň***	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud se nežádoucí účinek nezmírní na ≤ 1. stupeň.	
	První výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m^2. Snižte dávku 5-FU o 25 % (1800 mg/m^2).
	Druhý výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m^2. Snižte dávku 5-FU o dalších 25 % (1350 mg/m^2).
	Třetí výskyt	Ukončete léčbu.
Anafylaktická reakce	***První výskyt***	Ukončete léčbu.
Intersticiální plicní proces	***První výskyt***	Ukončete léčbu

[1] NCI CTCAE = Všeobecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky podle Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), v platné verzi.

[2] Nezahrnuje astenii a anorexii: u astenie a 3. stupně anorexie není úprava dávky nutná.

Tabulka 3: Doporučené úpravy dávek při léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV u toxicit 3–4. stupně u pacientů, kteří jsou homozygoty alely UGT1A1*28

Stupeň toxicity (hodnota) podle NCI CTCAE [1]	**Úprava přípravku ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (u pacientů, kteří jsou homozygoty alely UGT1A1*28) bez předchozího zvýšení[3] na 70 mg/m^2)**	
Nežádoucí účinky[2] ***3. nebo 4. stupně***	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud se nežádoucí příhoda nezmírní na ≤ 1. stupeň.	
	První výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m^2. Úprava dávky 5-FU dle tabulky 2
	Druhý výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 35 mg/m^2. Úprava dávky 5-FU dle tabulky 2
	Třetí výskyt	Ukončete léčbu.

Anafylaktická reakce	***První výskyt***	Ukončete léčbu.
Intersticiální plicní proces	***První výskyt***	Ukončete léčbu.

1. NCI CTCAE = Všeobecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky podle Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), v platné verzi.
2. Nezahrnuje astenii a anorexii: u astenie a 3. stupně anorexie není úprava dávky nutná.
3. V případě zvýšení dávky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 70 mg/m2 v následných cyklech, pokud je tolerována, mají doporučené úpravy dávek odpovídat tabulce 2.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater
Nebyla provedena žádná studie přípravku ONIVYDE pegylated liposomal zaměřená na poruchu funkce jater. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se nemá používat u pacientů s hodnotami bilirubinu > 2,0 mg/dl nebo aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT) > 2,5násobek horní meze normálu (ULN – Upper Limit of Normal) nebo > 5násobek ULN, pokud jsou v játrech přítomny metastázy (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin
Nebyla provedena žádná studie přípravku ONIVYDE pegylated liposomal zaměřená na renální poškození. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2). Použití přípravku ONIVYDE pegylated liposomal se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CL_{cr}] < 30 ml/min).

Starší pacienti
Čtyřicet devět procent (49,6 %) pacientů ve studii NAPOLI-3 a čtyřicet jedna procent (41 %) pacientů ve studii NAPOLI-1 léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal bylo ve věku ≥ 65 let. Nedoporučuje se žádná úprava dávky.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku ONIVYDE pegylated liposomal u dětí a dospívajících ve věku ≤ 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal je určen k intravenóznímu podání. Koncentrát se musí před podáním naředit a podává se jednorázovou intravenózní infuzí po dobu 90 minut. Více informací viz bod 6.6.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním
Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal je cytotoxický léčivý přípravek. Při zacházení nebo podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal se doporučuje používat rukavice, brýle a ochranný oděv. Těhotné ženy nemají s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal pracovat.

4.3 Kontraindikace

Anamnéza závažné hypersenzitivity na irinotekan nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecná

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal je lipozomální léková forma irinotekanu s jinými farmakokinetickými vlastnostmi než nelipozomální irinotekan. Koncentrace a síla dávky jsou jiné než u nelipozomálního irinotekanu.
Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal není ekvivalentem jiných nelipozomálních forem irinotekanu a nesmí být s nimi zaměňován.

U omezeného počtu pacientů, kteří byli dříve vystaveni nelipozomálnímu irinotekanu, nebyl prokázán žádný přínos přípravku ONIVYDE pegylated liposomal.

Myelosuprese/neutropenie

Během léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal se doporučuje sledovat kompletní krevní obraz. Pacienty je třeba informovat o riziku neutropenie a významnosti horečky. Febrilní neutropenii (tělesná teplota > 38 °C a počet neutrofilů ≤ 1000 buněk/mm³) je třeba okamžitě léčit širokospektrými intravenózními antibiotiky v nemocnici. U pacientů s metastatickým adenokarcinomem pankreatu léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal byla pozorována sepse s febrilní neutropenií a následným septickým šokem vedoucím k úmrtí.
U pacientů, u nichž došlo k závažným hematologickým příhodám, se doporučuje snížit dávku nebo léčbu ukončit (viz bod 4.2). Pacienti se závažným selháním kostní dřeně nemají být léčeni přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal.
Předchozí ozařování oblasti břišní v anamnéze zvyšuje riziko závažné neutropenie a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. U pacientů s ozařováním oblasti břišní v anamnéze se doporučuje pečlivé sledování krevního obrazu a je třeba zvážit použití myeloidních růstových faktorů. U pacientů, kterým je přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podáván souběžně s ozařováním, je třeba postupovat s opatrností.

U pacientů s nedostatečnou glukuronidací bilirubinu, jako jsou pacienti s Gilbertovým syndromem, může při léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal existovat zvýšené riziko myelosuprese.

Imunosupresivní účinky a vakcíny

Podání živých nebo živých atenuovaných vakcín pacientům imunokompromitovaným chemoterapeutiky včetně přípravku ONIVYDE pegylated liposomal může vést k závažným nebo fatálním infekcím; proto je nutné se vakcinace živými vakcínami vyvarovat. Mrtvé či inaktivované vakcíny se mohou podávat; odpověď na takové vakcíny však může být snížená.

Interakce se silnými induktory CYP3A4

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se smí podávat se silnými induktory enzymu CYP3A4, jako jsou antikonvulziva (fenytoin, fenobarbital nebo karbamazepin), rifampin, rifabutin a třezalka tečkovaná, pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. Odpovídající počáteční dávka u pacientů užívajících tato antikonvulziva nebo jiné silné induktory nebyla stanovena. Je třeba zvážit substituční terapii neindukující enzymy, a to nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal (viz bod 4.5).

Interakce se silnými inhibitory CYP3A4 nebo silnými inhibitory UGT1A1

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se nesmí podávat se silnými inhibitory enzymu CYP3A4 (např. grapefruitovou šťávou, klarithromycinem, indinavirem, itrakonazolem, lopinavirem, nefazodonem, nelfinavirem, ritonavirem, sachinavirem, telaprevirem, vorikonazolem). Podávání silných inhibitorů CYP3A4 je třeba ukončit nejméně 1 týden před zahájením léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal.

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se smí podávat se silnými inhibitory UGT1A (např. atazanavirem, gemfibrozilem, indinavirem), pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy.

Průjem

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal může způsobit závažný a život ohrožující průjem. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal nesmí být podáván pacientům se střevní obstrukcí a chronickým zánětlivým onemocněním střev.
Průjem se může objevit časně (nástup během ≤ 24 hodin po zahájení léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal) nebo opožděně (> 24 hodin), (viz bod 4.8).
U pacientů, u kterých dojde k časnému nástupu průjmu nebo cholinergním symptomům, je třeba zvážit profylaktické nebo terapeutické podávání atropinu, pokud není kontraindikován. Pacienty je třeba informovat o riziku opožděného průjmu, který může být vysilující a ve vzácných případech život ohrožující, neboť přetrvávající řídká nebo vodnatá stolice může vést k dehydrataci, elektrolytové nerovnováze, kolitidě, gastrointestinálním (GI) vředům, infekci nebo sepsi.
Jakmile se objeví první tekutá stolice, měl by pacient začít pít velké objemy nápojů obsahujících elektrolyty. Pacienti musí mít připravený loperamid (nebo ekvivalentní lék), aby mohli zahájit léčbu v případě pozdního průjmu. Podávání loperamidu je třeba zahájit při prvním výskytu řídké stolice nebo průjmu nebo ihned po nástupu častějšího vyprazdňování střev než obvykle (nejvýše 16 mg/den). Loperamid je třeba podávat do doby, než bude pacient alespoň 12 hodin bez průjmu. K zabránění těžkému průjmu je třeba přestat používat všechny výrobky obsahující laktózu, udržovat hydrataci a konzumovat stravu s nízkým obsahem tuku.
Jestliže průjem přetrvává, i když pacient užívá loperamid déle než 24 hodin, je třeba zvážit podpůrnou léčbu perorálními antibiotiky (např. fluorochinolonem po dobu 7 dní). Loperamid se nesmí podávat déle než 48 po sobě následujících hodin z důvodu rizika paralytického ileu. Jestliže průjem přetrvává déle než 48 hodin, ukončete podávání loperamidu, monitorujte a doplňte tekutiny s obsahem elektrolytů a pokračujte v antibiotické podpůrné léčbě, dokud doprovodné příznaky nevymizí.
Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud průjem neustoupí na stupeň ≤ 1 (o 2-3 stolice/den více než byla frekvence před léčbou).
Po průjmu 3. nebo 4. stupně je třeba následnou dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal snížit (viz bod 4.2).

Cholinergní reakce

Průjem s časným nástupem mohou provázet cholinergní příznaky, jako jsou rinitida, zvýšená salivace, zrudnutí, diaforéza, bradykardie, mióza a hyperperistaltika. V případě cholinergních příznaků je třeba podat atropin.

Hypersenzitivní reakce včetně akutních reakcí souvisejících s infuzí

U pacientů léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal byly hlášeny reakce na infuzi, které primárně zahrnovaly vyrážku, kopřivku, periorbitální edém nebo pruritus. Nové příhody (všechny 1. nebo 2. stupně) se obecně vyskytovaly v časné fázi léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal a pouze u 2 z 10 pacientů byly zaznamenány příhody po páté dávce. Může dojít k hypersenzitivním reakcím, včetně akutní reakce na infuzi, anafylaktické/anafylaktoidní reakci a angioedému. V případě závažných hypersenzitivních reakcí je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal ukončit (viz bod 4.2).

Předchozí Whippleova operace

U pacientů s Whippleovou operací v anamnéze existuje po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s 5-FU a leukovorinem vyšší riziko závažných infekcí. U pacientů je třeba sledovat známky infekcí.

Cévní onemocnění

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal je spojován s tromboembolickými příhodami, jako je plicní embolie, žilní trombóza a arteriální tromboembolismus. Pro odhalení pacientů s vícečetnými rizikovými faktory kromě základního novotvaru má být odebrána důkladná anamnéza. Pacienti mají být informováni o známkách a symptomech tromboembolie a mají okamžitě kontaktovat lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u nich takové známky nebo symptomy objeví.

Plicní toxicita

U pacientů léčených nelipozomálním irinotekanem se vyskytly příhody podobné intersticiálnímu plicnímu onemocnění (ILD – Interstitial Lung Disease) vedoucí k úmrtí. Ve studii NAPOLI-3 byla pneumonitida hlášena u 0,3 % pacientů, kteří dostávali přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s oxaliplatinou a 5-FU/LV. Mezi rizikové faktory patří preexistující plicní onemocnění, podávání pneumotoxických léčivých přípravků, kolonie stimulujících faktorů nebo předchozí radiační terapie. U pacientů s rizikovými faktory je třeba pečlivě sledovat respirační příznaky před léčbou přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal i během ní. U malého procenta pacientů zařazených do klinické studie irinotekanu byl pozorován retikulonodulární nález při rentgenovém vyšetření hrudníku. Objeví-li se nová nebo progresivní dyspnoe, kašel a horečka, je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal okamžitě přerušit až do vyhodnocení diagnózy. U pacientů s potvrzenou diagnózou ILD je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal ukončit (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Pacienti s hyperbilirubinemií měli vyšší koncentrace celkového SN-38 (viz bod 5.2), a proto je u nich zvýšené riziko neutropenie. U pacientů s celkovým bilirubinem 1,0–2,0 mg/dl je třeba pravidelně sledovat krevní obraz. U pacientů s poruchou funkce jater (bilirubin >2násobek horní hranice normálního rozmezí [upper limit of normal, ULN]; transaminázy >5násobek ULN) je třeba postupovat opatrně. Pokud se přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podává v kombinaci s jinými hepatotoxickými léčivými přípravky, je zapotřebí opatrnosti, zejména u pacientů s preexistující poruchou funkce jater.

Pacienti s podváhou (body mass index < 18,5 kg/m^2)

Ve studii NAPOLI-1 byl u 5 z 8 pacientů s podváhou zaznamenán nežádoucí účinek 3. nebo 4. stupně, většinou myelosuprese, přičemž u 7 z 8 pacientů byla nutná úprava dávky, například odložení dávky, snížení dávky nebo ukončení léčby. Při podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal pacientům s body mass indexem < 18,5 kg/m^2 je třeba postupovat opatrně.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 33,1 mg sodíku v lahvičce, což odpovídá 1,65 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Informace o lékových interakcích s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal jsou převzaté z publikované vědecké literatury věnované nelipozomálnímu irinotekanu.

Interakce ovlivňující použití přípravku ONIVYDE pegylated liposomal

Silné induktory CYP3A4
Pacienti užívající souběžně nelipozomální irinotekan a antikonvulziva indukující enzym CYP3A4, fenytoin, fenobarbital nebo karbamazepin, mají výrazně sníženou expozici irinotekanu (pokles AUC o 12 % u třezalky tečkované, 57 % – 79 % u fenytoinu, fenobarbitalu nebo karbamazepinu) a SN-38 (pokles AUC o 42 % u třezalky tečkované, 36 % – 92 % u fenytoinu, fenobarbitalu nebo karbamazepinu). Souběžné podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal s induktory CYP3A4 může tedy snížit systémovou expozici přípravku ONIVYDE pegylated liposomal.

Silné inhibitory CYP3A4 a inhibitory UGT1A1
Pacienti užívající souběžně nelipozomální irinotekan a ketokonazol, inhibitor CYP3A4 a UGT1A1, mají zvýšené expozice SN-38 o 109 %. Souběžné podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal s jinými inhibitory CYP3A4 (např. grapefruitovou šťávou, klarithromycinem, indinavirem, regorafenibem, itrakonazolem, lopinavirem, nefazodonem, nelfinavirem, ritonavirem, sachinavirem, telaprevirem, vorikonazolem) proto může zvýšit systémovou expozici přípravku ONIVYDE pegylated liposomal. Podle lékové interakce nelipozomálního irinotekanu a ketokonazolu může souběžné podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal s jinými inhibitory UGT1A1 (např. atazanavirem, gemfibrozilem, indinavirem, regorafenibem) zvýšit systémovou expozici přípravku ONIVYDE pegylated liposomal.

Podle populační farmakokinetické analýzy nemá souběžné podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV vliv na farmakokinetiku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal.

Cytostatické látky (včetně flucytosinu jako proléčiva fluoruracilu)
Nežádoucí účinky irinotekanu, jako je myelosuprese, mohou být zhoršeny jinými cytostatickými látkami s podobným profilem nežádoucích účinků.

Nejsou známy žádné interakce přípravku ONIVYDE pegylated liposomal s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal a 7 měsíců po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Muži mají během léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal a 4 měsíce po ukončení terapie používat kondom.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal těhotným ženám nejsou k dispozici. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podávaný těhotným ženám může způsobovat poškození plodu, neboť u zvířat byly prokázány embryotoxické a teratogenní účinky hlavní složky irinotekanu (viz bod 5.3). Vzhledem k výsledkům studií na zvířatech a mechanismu účinku irinotekanu lze proto přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v těhotenství použít pouze tehdy, když je to nezbytně nutné. Pokud je přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podáván v těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní během léčby, je třeba pacientku informovat o možném riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se přípravek ONIVYDE pegylated liposomal nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Z důvodu možných závažných nežádoucích účinků pro kojeného novorozence je podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3). Pacientky nesmí kojit až do uplynutí jednoho měsíce po poslední dávce.

Fertilita

Údaje o vlivu přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Bylo prokázáno, že nelipozomální irinotekan způsobuje po vícečetných denních dávkách u zvířat atrofii samčích a samičích reprodukčních orgánů (viz bod 5.3). Před zahájením podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal zvažte možnost poučit pacienty o zachování pohlavních buněk.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby mají pacienti dbát při řízení nebo obsluze strojů zvýšené pozornosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s oxaliplatinou, fluoruracilem a leukovorinem (NALIRIFOX):
Následující nežádoucí účinky související s podáváním přípravku ONIVYDE pegylated liposomal byly hlášeny u 370 pacientů léčených v kombinaci s oxaliplatinou/5-FU/LV, kteří dříve nepodstoupili chemoterapii metastazujícího adenokarcinomu pankreatu.
Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence ≥ 20 %) byly průjem, nauzea, zvracení, snížená chuť k jídlu, únava, astenie, neutropenie, snížení počtu neutrofilů a anémie. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (≥ 5 % výskytu 3. nebo 4. stupně) byly průjem, nauzea, zvracení, snížená chuť k jídlu, únava, astenie, neutropenie, snížený počet neutrofilů, anémie a hypokalemie. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) byly průjem, nauzea, zvracení a dehydratace.
Nežádoucí účinky pozorované u přípravku ONIVYDE pegylated liposomal, které vedly k jeho trvalému vysazení, se vyskytly u 9,5 % pacientů; nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby byla neutropenie.
Ke snížení dávky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal z důvodu nežádoucích účinků (bez ohledu na posouzení příčinné souvislosti) došlo u 52,4 % pacientů; nejčastějšími nežádoucími účinky vyžadujícími snížení dávky (≥ 5 %) byly průjem, nauzea, neutropenie a snížení počtu neutrofilů.
Podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal bylo přerušeno z důvodu nežádoucích účinků (bez ohledu na posouzení příčinné souvislosti) u 1,9 % pacientů; nejčastějšími nežádoucími účinky vyžadujícími přerušení léčby byly hypersenzitivita a reakce související s infuzí, které se vyskytly u 0,5 % pacientů.

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s fluoruracilem a leukovorinem:
Následující nežádoucí účinky, související s podáváním přípravku ONIVYDE pegylated liposomal, byly hlášeny u 264 pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu léčených po progresi onemocnění po léčbě založené na gemcitabinu.
Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence ≥ 20 %) přípravku ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV byly: průjem, nauzea, zvracení, snížená chuť k jídlu, neutropenie, únava, astenie, anémie, stomatitida a pyrexie. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal byly průjem, zvracení, febrilní neutropenie, nauzea, pyrexie, sepse, dehydratace, septický šok, pneumonie, akutní renální selhání a trombocytopenie.
Četnost výskytu nežádoucích účinků vedoucích k trvalému ukončení léčby v ramenu s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV byla 11 %.
Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby v ramenu s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV byly infekce a průjem.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky popsané v této části jsou odvozeny z údajů ze studií a zkušeností po uvedení přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na trh. Nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout během léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal, jsou shrnuty níže a jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a kategorií četnosti (tabulka 4). V každé třídě orgánových systémů a kategorii četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající závažností. Kategorie četnosti použité pro nežádoucí účinky jsou: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000)* a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal

Třídy orgánových systémů Frekvence*	V kombinaci s oxaliplatinou/5-FU/LV (ve studii NAPOLI-3)	V kombinaci s 5-FU/LV (ve studii NAPOLI-1 a v rámci hlášení po uvedení na trh)
Infekce a infestace		

Časté	Sepse, infekce močových cest, kandidóza, nasofaryngitida	Septický šok, sepse, pneumonie, febrilní neutropenie, gastroenteritida, orální kandidóza
Méně časté	Divertikulitida, pneumonie, anální absces, febrilní infekce, gastroenteritida, slizniční infekce, orální mykotická infekce, infekce způsobená bakterií *Clostridium difficile*, konjunktivitida, furunkl, infekce způsobená virem *Herpes simplex*, laryngitida, paradentóza, pustulózní vyrážka, sinusitida, zubní infekce, vulvovaginální mykotická infekce.	Biliární sepse
Novotvary nezhoubné, zhoubné a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)		
Méně časté	Peritumorózní edém	
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi časté	Anémie, neutropenie, trombocytopenie	Neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie
Časté	Febrilní neutropenie, leukopenie, lymfopenie	Lymfopenie
Méně časté	Pancytopenie, hemolytická anémie	
Poruchy imunitního systému		
Méně časté	Hypersenzitivita	Hypersenzitivita
Není známo		Anafylaktická/anafylaktoidní reakce, angioedém
Poruchy metabolismu a výživy		
Velmi časté	Hypokalemie, snížená chuť k jídlu,	Hypokalemie, hypomagnezemie, dehydratace, snížená chuť k jídlu
Časté	Dehydratace, hyponatremie, hypofosfatemie, hypomagnezemie, hypoalbuminemie, hypokalcemie	Hypoglykemie, hyponatremie, hypofosfatemie
Méně časté	Porucha rovnováhy elektrolytů, hyperkalcemie, buněčná smrt, hypochloremie, dna, hyperglykemie, hyperkalcemie, deficience železa, podvýživa.	
Psychiatrické poruchy		
Časté		Insomnie
Méně časté	Insomnie, stav zmatenosti, deprese, neuróza,	
Poruchy nervového systému		
Velmi časté	Periferní neuropatie, dysgeuzie, paraestezie	Závratě
Časté	Třes, neurotoxicita, dysestezie, cholinergní syndrom, bolest hlavy, závratě	Cholinergní syndrom, dysgeuzie
Méně časté	Epileptický záchvat, cerebrální krvácení, cerebrální ischemie, ischemická cévní mozková příhoda, anosmie, ageusie, porucha rovnováhy, hypersomnie, hypestezie, intelektuální postižení, letargie, porucha paměti, presynkopa, synkopa, tranzitorní ischemická ataka	
Poruchy oka		
Časté	Rozmazané vidění	
Méně časté	Podráždění očí, snížená zraková ostrost	
Poruchy ucha a labyrintu		
Méně časté	Vertigo	
Srdeční poruchy		

Časté	Tachykardie	Hypotenze
Méně časté	Angina pectoris, akutní infarkt myokardu, palpitace	
Cévní poruchy		
Časté	Hypotenze, tromboembolické příhody	Plicní embolie, tromboembolické příhody
Méně časté	Hypertenze, chlad na okrajových částech těla, hematom, flebitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Časté	Plicní embolie, škytavka, dyspnoe, epistaxe	Dyspnoe, dysfonie
Méně časté	Bolest orofaryngu, kašel, hyperoxie, zánět nosu, atelektáza, dysfonie, pneumonitida	Hypoxie, intersticiální plicní proces (včetně pneumonitidy)
Gastrointestinální poruchy		
Velmi časté	Průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha/břišní diskomfort, stomatitida	Průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, stomatitida
Časté	Kolitida, enterokolitida, zácpa, sucho v ústech, flatulence, distenze břicha, dyspepsie, gastroezofageální refluxní choroba, hemoroidy, dysfagie,	Kolitida, hemoroidy
Méně časté	Gastrointestinální toxicita, duodenální obstrukce, anální inkontinence, aftózní vřed, orální dysestezie, bolest v ústech, porucha jazyka, anální fisura, angulární cheilitida, dyschezie, parestezie v ústech, zubní kaz, eruktace, gastrická porucha, gastritida, porucha dásní, bolest dásní, hematochezie, hyperestezie zubů, paralytický ileus, otok rtů, vředy v ústech, spasmus jícnu, paradentóza, rektální hemoragie	Esofagitida, proktitida
Poruchy jater a žlučových cest		
Časté	Hyperbilirubinemie	Hypoalbuminemie
Méně časté	Cholangitida, toxická hepatitida, cholestáza, jaterní cytolýza	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Velmi časté	Alopecie	Alopecie
Časté	Suchá kůže, syndrom palmo-plantární erytrodysestezie, vyrážka, hyperpigmentace kůže	Pruritus
Méně časté	Pruritus, hyperhidróza, bulózní dermatitida, generalizovaná exfoliativní dermatitida, erytém, toxicita v oblasti nehtů, papula, petechie, psoriáza, citlivá kůže, kožní exfoliace, kožní léze, teleangiektázie, kopřivka	Kopřivka, vyrážka, zbarvení nehtů
Není známo		Erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Časté	Svalová slabost, myalgie, svalové křeče	
Méně časté	Artralgie, bolest zad, bolest kostí, bolest končetin, polyartritida	
Poruchy ledvin a močových cest		
Časté	Akutní poškození ledvin	Akutní selhání ledvin
Méně časté	Porucha funkce ledvin, selhání ledvin, dysurie, proteinurie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		
Méně časté	Vulvovaginální suchost	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		

Velmi časté	Astenie, zánět sliznic	Pyrexie, periferní edém, zánět sliznic, astenie
Časté	Pyrexie, edém, zimnice	Reakce související s infuzí, otok
Méně časté	Malátnost, celkové zhoršení tělesného zdraví, zánět, syndrom multiorgánové dysfunkce, onemocnění podobné chřipce, nekardiální bolest na hrudi, bolest v podpaží, bolest na hrudi, hypotermie, bolest, otok obličeje, intolerance tepla, xeróza	
Vyšetření		
Velmi časté	Snížení tělesné hmotnosti	Snížení tělesné hmotnosti
Časté	Zvýšené aminotransferázy (ALT a AST), Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, Zvýšená gama-glutamyltransferáza, Zvýšený kreatinin v krvi	Zvýšený bilirubin, zvýšené aminotransferázy (ALT a AST), zvýšený INR
Méně časté	Zvýšený INR, snížený celkový protein, snížená renální clearance kreatininu, prodloužený interval QT na EKG, zvýšený počet monocytů, zvýšený troponin I.	
Zranění, otravy a procedurální komplikace		
Časté	Reakce související s infuzí	

* Vzhledem k malé velikosti vzorku nelze ze studie NAPOLI-1 odhadnout vzácnou četnost výskytu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Myelosuprese

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s oxaliplatinou, fluoruracilem a leukovorinem:
Fatálními příhodami byly febrilní neutropenie nebo pancytopenie, které se vyskytly u 0,3 % pacientů léčených v rameni s kombinací NALIRIFOX.

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s fluoruracilem a leukovorinem:
Myelosuprese (neutropenie/leukopenie, trombocytopenie a anémie) byla častější v ramenu s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV než v kontrolním ramenu s 5-FU/LV.

Neutropenie/leukopenie

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s oxaliplatinou, fluoruracilem a leukovorinem:
Leukopenie 3. nebo 4. stupně se vyskytla u 0,8 % pacientů, kteří dostávali kombinaci NALIRIFOX. Ve studii NAPOLI-3, kde byl přípravek ONIVYDE pegylated liposomal plus oxaliplatina/5-FU/LV (NALIRIFOX) porovnáván s gemcitabinem plus nab-paklitaxelem (Gem+NabP), ukázaly bezpečnostní údaje vyšší výskyt neutropenie v rameni Gem+NabP. Neutropenie 3. nebo 4. stupně, snížení počtu neutrofilů a febrilní neutropenie se vyskytly u 14,1 %, 9,7 % a 1,9 % (v uvedeném pořadí) pacientů dostávajících kombinaci NALIRIFOX.

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s fluoruracilem a leukovorinem:
Neutropenie/leukopenie byla nejvýraznější důležitou hematologickou toxicitou. Neutropenie 3. nebo vyššího stupně se vyskytovala častěji u pacientů léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (27,4 %) než u pacientů léčených 5-FU/LV (1,5 %). Febrilní neutropenie/sepse se objevovala častěji v ramenu s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV [u 4 pacientů (3,4 %)] než v kontrolním ramenu s 5-FU/LV [u 1 pacienta (0,7 %)].
Medián doby do dosažení nejnižší hodnoty (nadir) u neutropenie ≥ 3. stupně je 23 (rozmezí 8–104) dnů po první dávce léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal.

Trombocytopenie

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s oxaliplatinou, fluoruracilem a leukovorinem:
Trombocytopenie 3. nebo 4. stupně se vyskytla u 0,5 % pacientů, kteří dostávali kombinaci NALIRIFOX.

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s fluoruracilem a leukovorinem:
Trombocytopenie 3. nebo vyššího stupně se vyskytovala u 2,6 % pacientů léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV a u 0 % pacientů léčených 5-FU/LV.

Anémie

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s oxaliplatinou, fluoruracilem a leukovorinem:
Anémie 3. nebo 4. stupně se vyskytla u 7,3 % pacientů, kteří dostávali kombinaci NALIRIFOX.

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s fluoruracilem a leukovorinem:
Anémie 3. nebo vyššího stupně se vyskytovala u 10,3 %pacientů léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV a u 6,7 % pacientů léčených 5-FU/LV.

Akutní renální selhání

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s oxaliplatinou, fluoruracilem a leukovorinem:
Ve studii NAPOLI-3 se mezi pacienty léčených kombinací NALIRIFOX u 0,3 % pacientů vyskytla porucha funkce ledvin 3. nebo 4. stupně, u 0,5 % pacientů se vyskytlo selhání ledvin 1. až 4. stupně, z toho u 0,3 % bylo 3. nebo 4. stupně, u 1,1 % pacientů se vyskytlo akutní poškození ledvin 1. až 4. stupně, z toho u 0,8 % bylo 3. nebo 4. stupně. Zvýšení kreatininu v krvi 1. až 4. stupně se vyskytlo u 1,4 % pacientů, z nichž u 0,3 % bylo 3. nebo 4. stupně, a snížení renální clearance kreatininu 1. nebo 2. stupně se vyskytlo u 0,3 % pacientů dostávajících kombinaci NALIRIFOX. V rameni s kombinací NALIRIFOX se vyskytl jeden případ (0,3 %) selhání ledvin s fatálním zakončením.

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s fluoruracilem a leukovorinem:
Ve studii NAPOLI-1 byla zaznamenána porucha funkce ledvin a akutní renální selhání, obvykle u pacientů, kteří byli dehydratováni v důsledku nauzey/zvraceni a/nebo průjmu. Akutní renální selhání bylo hlášeno u 6 ze 117 pacientů (5,1 %) v ramenu s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

Průjem a související nežádoucí účinky

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s oxaliplatinou, fluoruracilem a leukovorinem:
Bezpečnostní údaje ve studii NAPOLI-3 ukázaly vyšší výskyt průjmu jakéhokoli stupně a 3. nebo 4. stupně v rameni s kombinací NALIRIFOX. Průjem 1. až 4. stupně se vyskytl u 64,3 % pacientů a průjem 3. až 4. stupně se vyskytl u 19,5 % pacientů, kteří dostávali kombinaci NALIRIFOX. U pacientů dostávajících kombinaci NALIRIFOX byly hlášeny projevy cholinergní reakce, manifestující se jako rýma, rinorea, hypersekrece slin, zrudnutí, návaly horka a zvýšené slzení.

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s fluoruracilem a leukovorinem:
Ve studii NAPOLI-1 se vyskytl průjem 3. nebo 4. stupně u 12,8 % pacientů léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV. U pacientů s pozdním průjmem byl medián doby do pozdního nástupu průjmu 8 dní od předchozí dávky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal. Může se vyskytnout průjem s časným nástupem, který se typicky objevuje ≤ 24 hodin po podání dávky a obvykle bývá přechodný. Průjem s časným nástupem mohou také provázet cholinergní příznaky, které mohou zahrnovat rinitidu, zvýšenou salivaci, zrudnutí, diaforézu, bradykardii, miózu a hyperperistaltiku, která může vyvolat břišní křeče.
Časný nástup průjmu objevil u 29,9 % pacientů a cholinergní příhody se vyskytly u 3,4 % pacientů léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

Reakce související s infuzí

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s oxaliplatinou, fluoruracilem a leukovorinem:
Ve studii NAPOLI-3 se reakce související s infuzí vyskytla u 1,4 % pacientů, kteří dostávali kombinaci NALIRIFOX. Všechny byly mírné nebo středně závažné (1. a 2. stupeň).

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s fluoruracilem a leukovorinem:
Ve studii NAPOLI-1 byly akutní reakce související s infuzí hlášeny u 6,8 % pacientů v ramenu s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

Jiné zvláštní populace

Starší pacienti

Celkově nebyly hlášeny žádné výrazné klinické rozdíly v bezpečnosti mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a pacienty ve věku < 65 let.

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s oxaliplatinou, fluoruracilem a leukovorinem:
Ve studii NAPOLI-3 byl medián věku 65 let (rozmezí od 20 do 85 let), 50,1 % pacientů bylo ve věku nejméně 65 let a 6,9 % pacientů bylo ve věku 75 let nebo starších. Údaje o bezpečnosti podle věkových skupin byly v souladu s údaji z ramene s kombinací NALIRIFOX v celé populaci.

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s fluoruracilem a leukovorinem:
Ve studii NAPOLI-1 byla zaznamenána vyšší četnost předčasného ukončení léčby u pacientů ve věku ≥ 65 let a < 65 let léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (14,8 % vs. 7,9 %, v daném pořadí) a v některých případech nežádoucí účinky neustoupily. Nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně a závažné nežádoucí účinky vzniklé během léčby byly četnější u pacientů ve věku < 65 let (84,1 % a 50,8 %) než u pacientů ve věku ≥ 65 let (68,5 % a 44,4 %). Naopak při léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV v rámci studie adenokarcinomu pankreatu se závažné nežádoucí účinky, odložení dávky, snížení dávky a předčasné ukončení léčby vyskytovaly u pacientů ve věku > 75 let (n = 12) častěji než u pacientů ve věku ≤ 75 let (n = 105).

Asijská populace

Ve studii NAPOLI-1 byla v porovnání s bělochy u pacientů asijského původu pozorována nižší incidence průjmu [14 (19,2 %) ze 73 bělochů mělo průjem ≥ 3. stupně a 1 ze 33 (3,3 %) asijských pacientů měl průjem ≥ 3. stupně], avšak vyšší incidence a vyšší závažnost neutropenie. Při léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV byla incidence neutropenie ≥ 3. stupně u asijských pacientů [18 ze 33 (55 %)] vyšší než u pacientů bílé pleti [13 ze 73 (18 %)]. Febrilní neutropenie/sepse při neutropenii byla hlášena u 6 % asijských pacientů a u 1 % pacientů bílé pleti. To je ve shodě s populační farmakokinetickou analýzou, která prokázala u asijských pacientů nižší expozici irinotekanu a vyšší expozici jeho aktivnímu metabolitu SN-38 než u bělochů.

Pacienti s poruchou funkce jater

V klinických studiích nelipozomálního irinotekanu podávaného v týdenním dávkovacím režimu byla u pacientů s mírně zvýšenými počátečními hladinami celkového bilirubinu v séru (1,0 až 2,0 mg/dl) významně větší pravděpodobnost výskytu neutropenie 3. nebo 4. stupně v prvním cyklu než u pacientů s hladinami bilirubinu nižšími než 1,0 mg/dl.

Pacienti s alelou UGT1A1

U osob, které jsou 7/7 homozygoty alely *28 genu UGT1A1*28, existuje zvýšené riziko neutropenie při léčbě nelipozomálním irinotekanem. Ve studii NAPOLI-1 byla četnost neutropenie ≥ 3. stupně u těchto pacientů [2 ze 7 (28,6 %)] obdobná jako četnost u pacientů, kteří nejsou homozygoty alely

UGT1A1*28 a dostali počáteční dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m^2 [30 ze 110 (27,3 %)] (viz bod 5.1). Tato pozorování nebyla hodnocena ve studii NAPOLI-3.

Pacienti s podváhou (body mass index < 18,5 kg/m^2)

Ve studii NAPOLI-1 byl u 5 z 8 pacientů s podváhou zaznamenán nežádoucí účinek 3. nebo 4. stupně, většinou myelosuprese, přičemž u 7 z 8 pacientů byla nutná úprava dávky, například odložení dávky, snížení dávky nebo ukončení léčby (viz bod 4.4). Tato pozorování nebyla hodnocena ve studii NAPOLI-3.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byl přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podáván v dávkách až 210 mg/m^2 pacientům s různými nádory. Nežádoucí účinky u těchto pacientů byly obdobné jako nežádoucí účinky hlášené při doporučeném dávkování a režimu.

Byla hlášena předávkování nelipozomálním irinotekanem při dávkách dosahujících přibližně až dvojnásobku doporučené terapeutické dávky irinotekanu, což může být fatální. Nejvýznamnějšími hlášenými nežádoucími účinky byly závažná neutropenie a závažný průjem.

Pro předávkování přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal neexistuje žádné známé antidotum. Jako prevenci dehydratace v důsledku průjmu a k léčbě jakýchkoli infekčních komplikací je třeba zavést maximální podpůrnou péči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory topoizomerázy I (TOP I). ATC kód: L01CE02.

Mechanismus účinku

Léčivou látkou přípravku ONIVYDE pegylated liposomal je irinotekan (inhibitor topoizomerázy I) zapouzdřený v lipidové dvouvrstvé vezikule nebo lipozomu.

Irinotekan je derivátem kamptothecinu. Kamptotheciny působí jako specifické inhibitory enzymu DNA topoizomerázy I. Irinotekan a jeho aktivní metabolit SN-38 vytvářejí reverzibilní vazbu s komplexem topoizomeráza I-DNA a indukují jednořetězcové léze DNA, které blokují replikační vidlici DNA a odpovídají za cytotoxicitu. Irinotekan se metabolizuje prostřednictvím karboxylesterázy na SN-38. SN-38 je z hlediska inhibice topoizomerázy I purifikované z nádorových buněčných linií člověka a hlodavců přibližně 1000krát silnější než irinotekan.

Farmakodynamické účinky

Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že přípravek ONIVYDE pegylated liposomal zvyšuje plazmatické hladiny irinotekanu a prodlužuje expozici aktivnímu metabolitu SN-38 v místě tumoru.

Klinická účinnost a bezpečnost

NAPOLI-3:

Bezpečnost a účinnost přípravku ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s oxaliplatinou, fluoruracilem a leukovorinem (NALIRIFOX) byla hodnocena v randomizované, multicentrické, otevřené, aktivně kontrolované studii NAPOLI-3, do které bylo zařazeno 770 pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří dosud nepodstoupili chemoterapii pro metastazující onemocnění. Randomizace byla rozdělena podle oblasti, jaterních metastáz a výkonnostního stavu ECOG. Pacienti byli randomizováni (1:1) do jednoho z následujících léčebných ramen:

NALIRIFOX: přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v dávce 50 mg/m^2 ve formě intravenózní infuze po dobu 90 minut, následovaný oxaliplatinou v dávce 60 mg/m^2 ve formě intravenózní infuze po dobu 120 minut, následovanou leukovorinem v dávce 400 mg/m^2 intravenózně po dobu 30 minut, následovaným 5-FU v dávce 2 400 mg/m^2 intravenózně po dobu 46 hodin, podávaný každé 2 týdny.

Gem+NabP: Nab-paklitaxel v dávce 125 mg/m^2 v intravenózní infuzi po dobu 35 minut, následovaný gemcitabinem v dávce 1000 mg/m^2 intravenózně po dobu 30 minut 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu.

U pacientů, kteří jsou homozygoty alely UGT1A1*28 byla zahájena léčba přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal ve stejné dávce (50 mg/m^2 přípravku ONIVYDE pegylated liposomal) a byla pečlivě sledována bezpečnost.

Léčba pokračovala až do progrese onemocnění definované v RECIST V1.1 nebo do nepřijatelné toxicity. Hodnocení stavu nádoru bylo prováděno na začátku a poté každých 8 týdnů na základě hodnocení zkoušejícího v souladu s RECIST v1.1.

Hlavními cílovými ukazateli účinnosti byly celkové přežití (OS), přežití bez progrese (PFS) a míra objektivní odpovědi (ORR, *Objective Response Rate*).

Základní demografické údaje a charakteristiky pacientů byly následující: medián věku 65 let (rozmezí: 20-85 let); 50 % pacientů bylo ve věku 65 let nebo starších; 56 % mužů; 83 % bělochů; 5 % Asijců; 3 % černochů nebo Afroameričanů; výkonnostní stav podle ECOG byl 0 u 43 % nebo 1 u 57 % pacientů; 87 % pacientů mělo jaterní metastázy.

Studie NAPOLI-3 prokázala statisticky významné zlepšení OS a PFS pro rameno s kombinací NALIRIFOX oproti rameni Gem+NabP podle původní definice v plánu statistické analýzy. Medián OS byl 11,1 měsíce (95% CI: 10,0; 12,1; poměr rizik HR 0,84 (95% CI: 0,71, 0,99); p=0,04) pro rameno s kombinací NALIRIFOX a 9,2 měsíce (95% CI: 8,3; 10,6) pro rameno Gem+NabP při konečné analýze. Výsledky aktualizované OS analýzy jsou je uvedeny v tabulce 5 a na obrázku 1 (OS).

Tabulka 5: Výsledky účinnosti z klinické studie NAPOLI-3

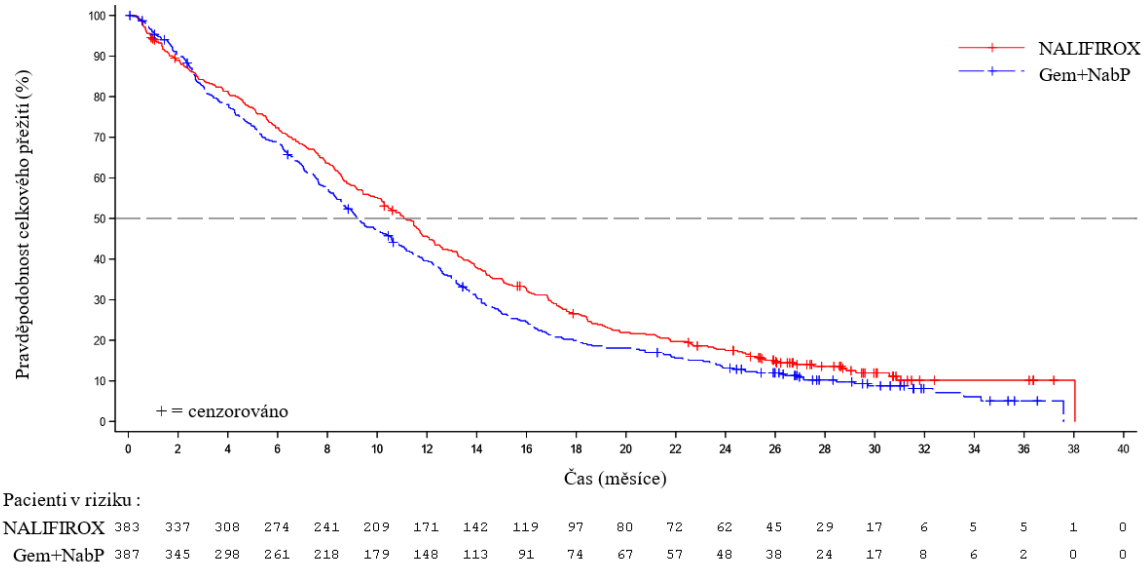
	NALIRIFOX (n=383)	**Gem+NabP** (n=387)
Aktualizované celkové přežití, datum ukončení sběru údajů = 3. října 2023		
Počet úmrtí, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Medián celkového přežití (měsíce)	11,1	9,2
(95% CI)	(10,0; 12,1)	(8,3; 10,6)
Poměr rizik (95% CI) *	0,85 (0,73; 0,99)	
Přežití bez progrese, datum ukončení sběru údajů = 23. července 2022**		
Úmrtí nebo progrese, n (%)	249 (65)	259 (67)
Medián přežití bez progrese (měsíce)	7,4	5,6

	NALIRIFOX (n=383)	Gem+NabP (n=387)
(95% CI)	(6,0; 7,7)	(5,3; 5,8)
Poměr rizik (95% CI) *	0,70 (0,59; 0,84)	
p-hodnota †	0,0001	
Míra Objektivní odpovědi, datum ukončení sběru údajů = 23. července 2022		
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 = přípravek ONIVYDE pegylated liposomal +oxaliplatina/fluoruracil/leukovorin; Gem+NabP = gemcitabin+nab-paklitaxel
* Na základě stratifikovaného Coxova modelu proporcionálního rizika podle výchozího stavu výkonnosti podle ECOG, regionu (Severní Amerika, východní Asie a zbytek světa) a jaterních metastáz.
** Pacienti byli vyřazeni, pokud byla zahájena následná protinádorová léčba, byl odvolán souhlas se studií, došlo ke ztrátě z dalšího sledování nebo pokud byla vynechána 2 po sobě jdoucí hodnocení nádoru a následovala progrese nebo úmrtí.
† Na základě stratifikovaného log-rank testu.

Zkratky: CR = úplná odpověď, PR = částečná odpověď; CI = interval spolehlivosti.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka pro aktualizované celkové přežití, datum ukončení sběru údajů = 3. října 2023 ve studii NAPOLI-3



NAPOLI-1:
Bezpečnost a účinnost přípravku ONIVYDE pegylated liposomal byla hodnocena v multinárodní, randomizované, otevřené, kontrolované klinické studii (NAPOLI-1), která testovala dva léčebné režimy u pacientů s metastatickým adenokarcinomem pankreatu a zdokumentovanou progresí onemocnění po léčbě gemcitabinem nebo po terapii obsahující gemcitabin. Tato studie byla navržena za účelem vyhodnocení klinické účinnosti a bezpečnosti monoterapie přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal nebo kombinace přípravku ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV v porovnání s aktivní kontrolou v ramenu 5-FU/LV.

Pacienti randomizovaní k léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV dostávali přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v dávce 70 mg/m^2 formou intravenózní infuze po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m^2 intravenózně po dobu 30 minut a poté 5-FU 2400 mg/m^2 intravenózně po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Pacientům, kteří jsou homozygoty alely UGT1A1*28 byla podána nižší úvodní dávka přípravku ONIVYDE pegylated liposomal (viz bod 4.2). Pacienti randomizovaní k léčbě 5-FU/LV dostávali leukovorin 200 mg/m^2 intravenózně po dobu 30 minut a poté 5-FU 2000 mg/m^2 intravenózně po dobu 24 hodin, s podáváním 1., 8., 15. a 22. den 6týdenního cyklu. Pacienti randomizovaní k monoterapii přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal dostávali 100 mg/m^2 formou intravenózní infuze po dobu 90 minut každé 3 týdny.

Hlavními vstupními kritérii pro zařazení pacientů s metastatickým adenokarcinomem pankreatu do klinické studie NAPOLI-1 byly výkonnostní stav podle Karnofského (KPS – Karnofsky Performance Status) ≥ 70, normální hladina bilirubinu, hladiny transamináz ≤ 2,5násobek ULN nebo≤ 5násobek ULN u pacientů s jaterními metastázami a albumin ≥ 3,0 g/dl.

Celkem 417 pacientů bylo randomizováno do ramena s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (n = 117), do ramena s monoterapií přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal (n = 151) a do ramena s 5-FU/LV (n = 149). Rozdělení pacientů do ramen studií bylo z hlediska demografických parametrů a vstupních charakteristik onemocnění v rovnováze.

V populaci se záměrem léčby (všichni randomizovaní pacienti) byl medián věku 63 let (rozmezí 31–87 let), 57 % bylo mužů, 61 % bylo bělochů a 33 % asijských pacientů. Počáteční průměrná hladina albuminu byla 3,6 g/dl a počáteční KPS byl 90–100 u 55 % pacientů. Charakteristiky onemocnění zahrnovaly 68 % pacientů s jaterními metastázami a 31 % s plicními metastázami; 12 % pacientů bylo bez jakékoli přechozí linie léčby metastáz, 56 % pacientů absolvovalo 1 předchozí linii léčby metastáz, 32 % pacientů absolvovalo 2 nebo více předchozích linií léčby metastáz.

Pacienti dostávali léčbu až do výskytu progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Primárním měřeným výsledným parametrem bylo celkové přežití (OS – Overall survival). Další měřené výsledné parametry zahrnovaly přežití bez progrese (PFS – Progression free furvival) a míru objektivní odpovědi (ORR – Objective response rate). Výsledky jsou v tabulce 6. Celkové přežití je znázorněno na obrázku 2.

Tabulka 6: Výsledky hodnotící účinnost v klinické studii NAPOLI-1

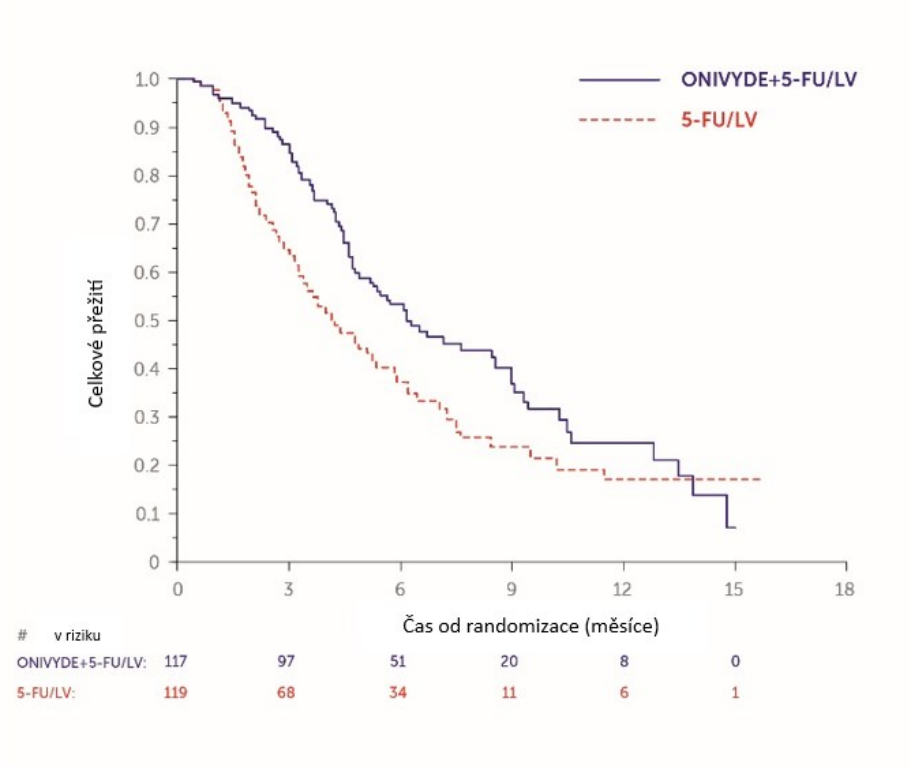
	ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (n = 117)	**5-FU/LV (n = 119)**
Celkové přežití[1]		
Počet případů úmrtí, n (%)	**75 (64)**	**80 (67)**
Medián OS (měsíce)	6,1	4,2
(95% Interval spolehlivosti (CI))	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Poměr rizik (95% CI)[3]	0,67 (0,49-0,92)	
p-hodnota[4]	0,0122	

	ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (n = 117)	**5-FU/LV (n = 119)**
Přežití bez progrese[1,2]		
Úmrtí nebo progrese, n (%)	83 (71)	92 (77)
Medián PFS (měsíce)	3,1	1,5
(95% CI)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Poměr rizik (95% CI)[3]	0,56 (0,41-0,75)	
p-hodnota[4]	0,0001	
Míra objektivní odpovědi[2]		
n	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95% CI míry[5]	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Rozdíl v míře (95% CI)[5]	15,4 (8,5; 22,3)	
p-hodnota[6]	< 0,0001	

1 Medián je Kaplan-Meierův odhad mediánu doby přežití.
2 Dle doporučení RECIST, v. 1.1.
3 Analýza podle Coxova modelu
4 Nestratifikovaný log-rank test
5 Na základě normální aproximace
6 Fisherův exaktní test

Zkratky: 5-FU/LV = fluoruracil/leukovorin; CI = interval spolehlivosti.

Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka pro celkové přežití ve studii NAPOLI-1



U omezeného počtu pacientů, kteří byli dříve vystaveni nelipozomálnímu irinotekanu, nebyl prokázán žádný přínos přípravku ONIVYDE pegylated liposomal.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal u všech podskupin pediatrické populace při léčbě karcinomu pankreatu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Lipozomální enkapsulace irinotekanu prodlužuje cirkulaci a omezuje distribuci v porovnání s nelipozomálním irinotekanem.

Plazmatická farmakokinetika celkového irinotekanu a celkového SN-38 byla hodnocena u pacientů s nádorovým onemocněním, kterým byl podáván přípravek ONIVYDE pegylated liposomal jako monoterapie nebo jako součást kombinované chemoterapie v dávkách 35 až 155 mg/m² u 1058 pacientů s nádorovým onemocněním za použití populační farmakokinetické analýzy. Farmakokinetické parametry analytů celkový irinotekan a SN-38 po podání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal v dávce 70 mg/m² v monoterapii nebo jako součást kombinované chemoterapie a v dávce 50 mg/m² v režimu NALIRIFOX (přípravek ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatina/5-FU-LV) jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: Přehled geometrického průměru (geometrický CV) celkového irinotekanu a celkového SN-38

Počáteční dávka (mg/m²)	Deskriptivní statistiky	Celkový irinotekan			Celkový SN-38	
		C_{max} [µg/ml]	AUC_{SS} [den·µg/ml]	$t_{1/2}$ [den]	C_{max} [ng/ml]	AUC_{SS} [den·ng/ml]

50*	n	360	360	360	360	360
	Geometrický průměr	25,1	37,8	1,93	2,09	12,1
	Geometrický CV (%)	18,5	73,6	14	42,1	46,6
70**	n	116	116	116	116	116
	Geometrický průměr	29,0	46,6	1,91	2,50	14,5
	Geometrický CV (%)	17,6	60,3	8,4	57,3	45,0

AUC_{SS}: plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v ustáleném stavu za dva týdny
$t_{1/2}$: terminální poločas eliminace
C_{max} = maximální plazmatická koncentrace
CV = variační koeficient
* přípravek ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatina/5-FU/leukovorin (NAPOLI-3)
** přípravek ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU/leukovorin (NAPOLI-1)

Distribuce

Přímé měření lipozomálního irinotekanu ukazuje, že 95 % irinotekanu zůstává během cirkulace v lipozomálním pouzdru. Nelipozomální irinotekan vykazuje velký distribuční objem (138 l/m^2). Distribuční objem přípravku ONIVYDE pegylated liposomal je 4 l (získaný z populační farmakokinetické analýzy), což naznačuje, že se distribuce přípravku ONIVYDE pegylated liposomal ve značné míře omezuje na vaskulární tekutinu.
Vazba přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na bílkoviny v plazmě je zanedbatelná (< 0,44 % celkového irinotekanu v přípravku ONIVYDE pegylated liposomal). Vazba nelipozomálního irinotekanu na bílkoviny v plazmě je střední (30 % až 68 %) a SN-38 se na lidské bílkoviny v plazmě váže ve značné míře (přibližně 95 %).

Biotransformace

Irinotekan uvolněný z lipozomálního pouzdra je metabolizován podobnou cestou jako nelipozomální irinotekan.
Metabolická přeměna irinotekanu na aktivní metabolit SN-38 je zprostředkována karboxylesterázovými enzymy. *Studie in vitro* naznačují, že irinotekan, SN-38 a další metabolit aminopentan-karboxylová kyselina (APC) neinhibují izoenzymy cytochromu P-450. SN-38 je dále konjugován převážně enzymem UDP-glukuronosyltransferáza 1A1 (UGT1A1) za vzniku glukuronidového metabolitu. Aktivita UGT1A1 je omezená u osob s genetickými polymorfismy vedoucími ke snížené enzymatické aktivitě, jako je tomu u polymorfismu UGT1A1*28. V populační farmakokinetické analýze nebyla zjištěna významná souvislost mezi polymorfismem UGT1A1*28 (7/7 homozygotů (8 %) vs. 7/7 nehomozygotů) a clearance SN-38.

Eliminace

Dispozice přípravku ONIVYDE pegylated liposomal a nelipozomálního irinotekanu u člověka nebyla plně objasněna.
Exkrece nelipozomálního irinotekanu močí představuje 11 % až 20 %, SN-38 < 1 % a glukuronidu SN-38 3 %. Kumulativní exkrece irinotekanu a jeho metabolitů (SN-38 a glukuronidu SN-38) žlučí a močí za dobu 48 hodin po podání nelipozomálního irinotekanu se u dvou pacientů pohybovala přibližně od 25 % (100 mg/m^2) do 50 % (300 mg/m^2).

Porucha funkce ledvin

Nebyla provedena žádná specifická farmakokinetická studie u pacientů s poruchou funkce ledvin. Clearance kreatininu nebyla shledána jako významný kovariát (nezávislá proměnná ve statistice) pro clearance SN-38.

Pro vyhodnocení vlivu na farmakokinetiku u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} < 30 ml/min) byly údaje nedostatečné (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Nebyla provedena žádná specifická farmakokinetická studie u pacientů s poruchou funkce jater. V populační farmakokinetické analýze byla zvýšená hladina bilirubinu spojena s nižší clearance SN-38. Hladina bilirubinu 1,14 mg/dl (95. percentil celé populace) vede k 32% zvýšení AUC SN-38 ve srovnání s mediánem hladiny bilirubinu 0,44 mg/dl (z 1055 pacientů hodnocených v modelu mělo 54 pacientů hladinu bilirubinu ≥ 1,14 mg/dl). U pacientů s bilirubinem > 2,8 mg/dl nejsou k dispozici žádné údaje). Nebyl však zjištěn žádný vliv zvýšených koncentrací ALT/AST na koncentrace celkového SN-38. Údaje o pacientech s celkovým bilirubinem vyšším než 2násobek ULN nejsou k dispozici.

Jiné zvláštní populace

Věk a pohlaví
Populační farmakokinetická analýza u pacientů ve věku 20 až 87 let, z nichž 11 % v předchozích studiích a 6,9 % ve studii NAPOLI-3 bylo ve věku ≥ 75 let, naznačuje, že věk nemá žádný klinicky významný vliv na expozici irinotekanu a SN-38.

V populační farmakokinetické (PK) analýze bylo zjištěno, že pohlaví je významným kovariátem, přičemž u žen došlo ke zvýšení AUC irinotekanu o 28 % a klinicky významnému zvýšení AUC SN-38 o 32 %, a to bez úpravy o jiné kovariáty.

Etnická příslušnost
Populační farmakokinetická analýza ukazuje, že AUC irinotekanu je u účastníků asijského etnika o 32 % nižší než u účastníků jiných etnik, což je klinicky významné.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

NAPOLI-3:

Dle analýzy bezpečnosti expozice zaměřené na údaje 360 subjektů zařazených do studie NAPOLI-3 a léčených dávkou 50 mg/m² přípravku ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s 5-FU, LV a oxaliplatinou se zdá, že pravděpodobnost průjmu 3. a vyššího stupně nebo neutropenie 3. a vyššího stupně se zvyšuje se zvyšující se expozicí irinotekanu i SN-38. Vztah mezi expozicí a účinností nebyl shledán statisticky významným.

NAPOLI-1:

V souhrnné analýze údajů od 353 pacientů byla vyšší C_{max} SN-38 v plazmě spojena se zvýšenou pravděpodobností výskytu neutropenie a vyšší C_{max} celkového irinotekanu v plazmě byla spojena se zvýšenou pravděpodobností výskytu průjmu.

Ve studii NAPOLI-1 byly plazmatické expozice celkového irinotekanu a SN-38 u pacientů v léčebném ramenu s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV spojeny s delším OS a PFS i s vyšší ORR (míra objektivní odpovědi).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity s jednorázovou dávkou a opakovaným podáváním u myší, potkanů a psů byly cílovými orgány toxicity gastrointestinální trakt a hematologický systém. Závažnost účinků byla závislá na dávce a reverzibilní. Hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL – No Observed Adverse Effect) u potkanů a psů po 90minutové intravenózní infuzi přípravku ONIVYDE pegylated liposomal jednou za 3 týdny po dobu 18 týdnů byla 155 mg/m^2.
V bezpečnostních farmakologických studiích se psy neměl přípravek ONIVYDE pegylated liposomal

žádný účinek na kardiovaskulární, hemodynamické, elektrokardiografické či respirační parametry v dávkách až 18 mg/kg (360 mg/m^2). Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů nebyly pozorovány žádné nálezy poukazující na toxicitu související s centrálním nervovým systémem (CNS).

Genotoxický a kancerogenní potenciál

Nebyly provedeny žádné studie genotoxicity přípravku ONIVYDE pegylated liposomal . Nelipozomální irinotekan a SN-38 byly genotoxické *in vitro* v testu chromozomálních aberací v buňkách CHO a rovněž v mikronukleárním testu *in vivo* na myších. V jiných studiích s irinotekanem však bylo v Amesově testu prokázáno, že postrádají jakýkoli mutagenní potenciál.

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity přípravku ONIVYDE pegylated liposomal. Při podávání nelipozomálního irinotekanu potkanům jednou týdně po dobu 13 týdnů v maximální dávce 150 mg/m^2 nebyly hlášeny žádné nádory související s léčbou v době 91 týdnů po ukončení léčby. Za těchto podmínek byl v závislosti na dávce pozorován významný lineární trend incidence kombinovaných endometriálních stromálních polypů v rozích dělohy a endometriálních stromálních sarkomů. Vzhledem k jeho mechanismu účinku se má za to, že irinotekan má kancerogenní potenciál.

Reprodukční toxicita

Nebyly provedeny žádné studie reprodukční a vývojové toxicity přípravku ONIVYDE pegylated liposomal.
Nelipozomální irinotekan byl u potkanů a králíků teratogenní při dávkách nižších, než je terapeutická dávka pro člověka. Byl prokázán pokles fertility u mláďat potkanů, kteří se narodili léčeným zvířatům a měli externí abnormality. Tento pokles nebyl pozorován u morfologicky normálních mláďat.
U březích potkaních samic byl pozorován pokles hmotnosti placenty a u potomků pokles životaschopnosti plodu a nárůst behaviorálních abnormalit.
Nelipozomální irinotekan způsoboval atrofii samčích reprodukčních orgánů jak u potkanů, tak u psů po opakovaných denních dávkách 20 mg/kg, respektive 0,4 mg/kg. Tyto účinky byly reverzibilní po ukončení léčby.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lipidy tvořící lipozomy
Kolfosceryl-stearát (DSPC)
Cholesterol
Sodná sůl MPEG-DSPE

Jiné pomocné látky
Sukrosofát
Natrium-hydroxyethylpiperazinesilát (pufr HEPES)
Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
3 roky.

Po naředění:
Chemická a fyzikální stabilita naředěné infuzní disperze byla prokázána po dobu až 6 hodin při teplotě 15–25 °C nebo po dobu nejvýše 24 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C).
Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I s šedou chlorobutylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem, obsahující 10 ml koncentrátu.
Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal je cytotoxický léčivý přípravek a je třeba s ním zacházet opatrně. Při zacházení nebo podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal se doporučuje používat rukavice, brýle a ochranný oděv. Pokud se disperze dostane do kontaktu s kůží, je třeba kůži okamžitě a pečlivě omýt mýdlem a vodou. Pokud se disperze dostane do kontaktu se sliznicí, je třeba ji pečlivě opláchnout vodou. Těhotné ženy nemají s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal pracovat vzhledem k cytotoxické povaze léčivého přípravku.

Příprava disperze a podání

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se dodává jako sterilní lipozomální disperze v koncentraci 4,3 mg/ml a před podáním se musí naředit s použitím jehly o velikosti nejvýše 21 G. Nařeďte 5% injekčním roztokem glukózy nebo injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a připravte disperzi odpovídající dávky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal naředěnou na konečný objem 500 ml. Naředěnou disperzi promíchejte opatrným otáčením. Naředěná disperze je čirá až mírně bělavá, až mírně opalescentní a bez viditelných částic.

V první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu se má přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podávat před oxaliplatinou, následovanou LV a poté 5-FU. K léčbě metastazujícího adenokarcinomu pankreatu u dospělých pacientů, kteří progredovali po léčbě založené na gemcitabinu, se má přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podávat před LV a následným 5-FU. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se nesmí podávat jako bolusová injekce ani jako nenaředěná disperze.

Při přípravě infuze se musí dodržovat aseptické postupy. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal je pouze k jednorázovému podání.

Je třeba dbát na to, aby nedošlo k extravazaci, a v místě infuze je třeba sledovat známky zánětu. Dojde-li k extravazaci, doporučuje se místo opláchnout injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a/nebo sterilní vodou a chladit ledem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/16/1130/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. října 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 16. července 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 9. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.