

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

ONIVYDE® pegylated liposomal, 4,3 mg/mL, koncentrat za disperziju za infuziju

INN: irinotekan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sa 10 mL koncentrata sadrži 43 mg bezvodne slobodne baze irinotekana (u obliku irinotekan-saharozaoftasulfata u pegiliranoj lipozomalnoj formulaciji).

Jedan mL koncentrata sadrži 4,3 mg bezvodne slobodne baze irinotekana (u obliku irinotekan-saharozaoftasulfata u pegiliranoj lipozomalnoj formulaciji).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedan mL koncentrata sadrži 0,144 mmol (3,31 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za disperziju za infuziju.

Bela do slabožuta neprozirna izotonična lipozomalna disperzija.

Koncentrat ima pH vrednost 7,2 i osmolalnost 295 mosm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje metastatskog adenokarcinoma pankreasa, u kombinaciji sa 5-fluorouracilom (5-FU) i leukovorinom (LV), kod odraslih pacijenata čija je bolest progredirala nakon terapije zasnovane na gemcitabinu.

4.2. Doziranje i način primene

Lek ONIVYDE pegylated liposomal (irinotekan) pacijentima smeju propisivati i primenjivati samo zdravstveni radnici sa iskustvom u primeni terapija protiv kancera.

Lek ONIVYDE pegylated liposomal (irinotekan) nije ekvivalentan nelipozomalnim formulacijama irinotekana pa se ne smeju međusobno menjati.

Doziranje

Lek ONIVYDE pegylated liposomal, leukovorin i 5-fluorouracil treba primenjivati sekvencijalno. Preporučena doza i režim lečenja lekom ONIVYDE pegylated liposomal je 70 mg/m² intravenski tokom 90 minuta, nakon čega sledi leukovorin (LV) 400 mg/m² intravenski tokom 30 minuta, a potom 5-FU 2400 mg/m² intravenski tokom 46 sati, primenjeno na svake 2 nedelje. Lek ONIVYDE pegylated liposomal se ne treba primenjivati kao monoterapija.

Pacijentima za koje je poznato da su homozigoti za alel UGT1A1*28 potrebno je razmotriti smanjenu početnu dozu leka ONIVYDE pegylated liposomal (irinotekan) od 50 mg/m² (videti odeljke 4.8 i 5.1). Ako se lek podnosi, u kasnijim ciklusima potrebno je razmotriti povećanje doze leka ONIVYDE pegylated liposomal na 70 mg/m².

Premedikacija

Preporučuje se da pacijenti prime premedikaciju standardnim dozama deksametazona (ili ekvivalentnog kortikosteroida) zajedno sa 5-HT₃ antagonistom (ili drugim antiemetikom) najmanje 30 minuta pre primanja infuzije leka ONIVYDE pegylated liposomal.

Prilagođavanje doziranja

Sve modifikacije doze treba zasnivati na najgoroj prethodnoj toksičnosti. Dozu LV nije potrebno prilagođavati. Za toksičnost Stepena 1 i 2 ne preporučuje se prilagođavanje doze. Prilagođena doza, kako je sažeto u Tabeli 1 i Tabeli 2, preporučuje se za lečenje toksičnosti Stepena 3 ili 4 povezane sa lekom ONIVYDE pegylated liposomal.

Pacijentima koji započinju lečenje dozom od 50 mg/m² leka ONIVYDE pegylated liposomal i ne povećavaju dozu na 70 mg/m², preporučeno prvo smanjenje doze je na 43 mg/m², a drugo smanjenje doze je na 35 mg/m². Pacijentima kojima je potrebno dalje smanjenje doze treba prekinuti lečenje.

Pacijentima za koje je poznato da su homozigoti za UGT1A1*28 i nemaju toksičnosti povezane sa lekom tokom prvog ciklusa lečenja (smanjena doza od 50 mg/m²) doza leka ONIVYDE pegylated liposomal može se povećati do ukupne doze od 70 mg/m² u narednim ciklusima na osnovu individualne podnošljivosti pacijenta.

Tabela 1: Preporučene modifikacije doze za lek ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV za toksičnosti Stepena 3-4 kod pacijenata koji nisu homozigoti za UGT1A1*28

| <i>Stepen toksičnosti (vrednost) prema NCI CTCAE v 4.0¹</i> | Prilagođavanje leka ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (za pacijente koji nisu homozigoti za UGT1A1*28) | |
|---|---|---|
| Hematološke toksičnosti | | |
| <u>Neutropenija</u> | Novi ciklus lečenja ne sme se započinjati sve dok apsolutni broj neutrofila nije ≥ 1500 ćelija/mm ³ | |
| <i>Stepen 3 ili Stepen 4 (< 1000 ćelija/mm³) ili neutropenijska groznica</i> | <i>Prvo pojavljivanje</i> | Smanjiti dozu leka ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m ² Smanjiti dozu 5-FU za 25% (1800 mg/m ²). |
| | <i>Drugo pojavljivanje</i> | Smanjiti dozu leka ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² Smanjiti dozu 5-FU za dodatnih 25% (1350 mg/m ²). |
| | <i>Treće pojavljivanje</i> | Prekinuti lečenje |
| <u>Trombocitopenija</u> <u>Leukopenija</u> | Novi ciklus lečenja ne treba da se započne sve dok broj trombocita nije ≥ 100000 trombocita/mm ³ Modifikacije doze za leukopeniju i trombocitopeniju se zasnivaju na ocenjivanju stepena toksičnosti prema NCI CTCAE kriterijima i iste su kao prethodno navedene preporuke za neutropeniju. | |

| Nehematološke toksičnosti² | | |
|--|--|--|
| <u>Dijareja</u> | Novi ciklus lečenja ne sme se započinjati sve dok se dijareja ne povuče na ≤ Stepen 1 (2-3 stolice/dan više od učestalosti pre lečenja). | |
| <i>Stepen 2</i> | Novi ciklus lečenja ne sme se započinjati sve dok se dijareja ne povuče na ≤ Stepen 1 (2-3 stolice/dan više od učestalosti pre lečenja). | |
| <i>Stepen toksičnosti (vrednost) prema NCI CTCAE v 4.01</i> | Prilagođavanje leka ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (za pacijente koji nisu homozigoti za UGT1A1*28) | |
| <i>Stepen 3 ili 4</i> | <i>Prvo pojavljivanje</i> | Smanjiti dozu leka ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m ² Smanjiti dozu 5-FU za 25% (1800 mg/m ²) |
| | <i>Drugo pojavljivanje</i> | Smanjiti dozu leka ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² Smanjiti dozu 5-FU za dodatnih 25% (1350 mg/m ²) |
| | <i>Treće pojavljivanje</i> | Prekinuti lečenje |
| <u>Mučnina/povraćanje</u> | Novi ciklus lečenja ne treba da se započne sve dok se mučnina/povraćanje ne povuku na ≤ Stepen 1 ili na prvobitno stanje | |
| <i>Stepen 3 ili 4 (uprkos antiemetičnoj terapiji)</i> | <i>Prvo pojavljivanje</i> | Optimizirati antiemetičnu terapiju Smanjiti dozu leka ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m ² |
| | <i>Drugo pojavljivanje</i> | Optimizirati antiemetičnu terapiju Smanjiti dozu leka ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² |
| | <i>Treće pojavljivanje</i> | Prekinuti lečenje |
| <u>Hepatične, renalne, respiratorne ili druge² toksičnosti</u> <i>Stepen 3 ili 4</i> | Novi ciklus lečenja ne treba da se započne sve dok se neželjena dejstva ne povuku na ≤ Stepen 1 | |
| | <i>Prvo pojavljivanje</i> | Smanjiti dozu leka ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m ² Smanjiti dozu 5-FU za 25% (1800 mg/m ²) |
| | <i>Drugo pojavljivanje</i> | Smanjiti dozu leka ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² Smanjiti dozu 5-FU za dodatnih 25% (1350 mg/m ²) |
| | <i>Treće pojavljivanje</i> | Prekinuti lečenje |
| Anafilaktička reakcija | <i>Prvo pojavljivanje</i> | Prekinuti lečenje |

¹ NCI CTCAE v 4.0 (engl. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0) = Nacionalni Institut za kancer
Zajednički kriterijumi terminologije za neželjena dejstva verzija 4.0

² Isključuje asteniju i anoreksiju; za asteniju i anoreksiju Stepena 3 nije potrebno prilagođavanje doze.

Tabela 2: Preporučene modifikacije doze za lek ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV toksičnosti Stepena 3-4 kod pacijenata koji su homozigoti za UGT1A1*28

| <i>Stepen toksičnosti (vrednost) prema NCI CTCAE v 4.0¹</i> | Prilagođavanje leka ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (kod pacijenata koji su homozigoti za UGT1A1*28) bez prethodnog povećanja³ na 70 mg/m²) | |
|--|--|---|
| Neželjena dejstva² Stepena 3 ili 4 | Novi ciklus lečenja ne treba da se započne sve dok se neželjena dejstva ne povuku na ≤ Stepenu 1 | |
| | <i>Prvo pojavljivanje</i> | Smanjiti dozu leka ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² Modifikacija doze 5-FU prema Tabeli 1 |
| | <i>Drugo pojavljivanje</i> | Smanjiti dozu leka ONIVYDE pegylated liposomal na 35 mg/m ² Modifikacija doze 5-FU prema Tabeli 1 |
| | <i>Treće pojavljivanje</i> | Prekinuti lečenje |

¹ NCI CTCAE v 4.0 = Nacionalni Institut za kancer Zajednički kriterijumi terminologije za neželjena dejstva verzija 4.0

² Isključuje asteniju i anoreksiju; za asteniju i anoreksiju Stepena 3 nije potrebno prilagođavanje doze.

³ U slučaju povećanja doze leka ONIVYDE pegylated liposomal na 70 mg/m² ako se podnosi u sledećim ciklusima, preporučene izmene doze trebaju da slede Tabelu 1

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nisu sprovedena posebna ispitivanja lekom ONIVYDE pegylated liposomal kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Primenu leka ONIVYDE pegylated liposomal treba izbegavati kod pacijenata sa vrednošću bilirubina > 2,0 mg/dl ili vrednostima aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) > 2,5 puta iznad gornje granice normale (GGN) ili > 5 puta GGN ako su prisutne metastaze u jetri (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedena posebna ispitivanja lekom ONIVYDE pegylated liposomal kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 5.2). Ne preporučuje se primena leka ONIVYDE pegylated liposomal kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr <30 mL/min).

Starije osobe

Četrdeset jedan procenat (41%) pacijenata lečenih lekom ONIVYDE pegylated liposomal u celom kliničkom ispitivanju bilo je životnog doba ≥ 65 godina. Prilagođavanje doze se ne preporučuje.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka ONIVYDE pegylated liposomal kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek ONIVYDE pegylated liposomal je namenjen za intravensku upotrebu. Koncentrat se mora razblažiti pre primene i dati kao jedna intravenska infuzija tokom 90 minuta. Za dodatne informacije, videti odeljak 6.6.

Mere opreza koje je potrebno preduzeti pre rukovanja ili primene leka

Lek ONIVYDE pegylated liposomal je citotoksičan lek. Pri rukovanju i primeni leka ONIVYDE pegylated liposomal preporučuje se upotreba rukavica, naočara i zaštitne odeće. Zdravstvene radnice koje su trudne ne smeju da rukuju lekom ONIVYDE pegylated liposomal.

4.3. Kontraindikacije

Ranije postojanje teške preosetljivosti na irinotekan ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Dojenje (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšte

Lek ONIVYDE pegylated liposomal je lipozomalna formulacija irinotekana sa različitim farmakokinetičkim svojstvima u poređenju sa nelipozomalnim irinotekanom. Koncentracija i jačina doze razlikuju se od nelipozomalnih irinotekana.

Lek ONIVYDE pegylated liposomal nije ekvivalentan drugim nelipozomalnim formulacijama irinotekana pa se ne smeju međusobno menjati.

Kod ograničenog broja pacijenata koji su prethodno bili izloženi nelipozomalnom irinotekanu, nije ustanovljena korist leka ONIVYDE pegylated liposomal.

Mijelosupresija/neutropenija

Tokom lečenja lekom ONIVYDE pegylated liposomal preporučuje se praćenje kompletne krvne slike. Pacijenti treba da budu svesni rizika od pojave neutropenije i značaja groznice (povišene telesne temperature). Medijana vremena do pojave najmanjih vrednosti za \geq Step 3 neutropenije je 23 (raspon 8-104) dana nakon prve doze lečenja lekom ONIVYDE pegylated liposomal. Febrilna neutropenija (telesna temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ i broj neutrofila ≤ 1000 ćelija/ mm^3) treba se hitno lečiti u bolnici intravenskim antibioticima širokog spektra. Primenu leka ONIVYDE pegylated liposomal treba prekinuti ako se pojavi febrilna neutropenija ili apsolutni broj neutrofila smanji ispod 1500 ćelija/ mm^3 . Kod pacijenata sa metastatskim adenokarcinomom pankreasa koji su lečeni lekom ONIVYDE pegylated liposomal zabeležena je sepsa sa neutropenijskom groznicom i posledičnim septičkim šokom sa smrtnim ishodom.

Kod pacijenata koji su imali teške hematološke događaje preporučuje se smanjenje doze ili prekid lečenja (videti odeljak 4.2). Pacijenti sa teškim oštećenjem koštane srži ne smeju se lečiti lekom ONIVYDE pegylated liposomal.

Anamneza prethodnog zračenja abdomena povećava rizik od teške neutropenije i febrilne neutropenije nakon lečenja lekom ONIVYDE pegylated liposomal. Kod pacijenata sa anamnezom zračenja abdomena preporučuje se pomno praćenje krvne slike, a potrebno je razmotriti i primenu mijeloidnih faktora rasta. Potreban je oprez kod pacijenata koji primaju lek ONIVYDE pegylated liposomal istovremeno sa zračenjem.

Pacijenti sa deficijencijom glukuronidacije bilirubina, kao što su oni sa Gilbertovim sindromom, mogu biti izloženi većem riziku od mijelosupresije tokom lečenja lekom ONIVYDE pegylated liposomal.

U poređenju sa pripadnicima bele rase, pacijenti azijskog etničkog porekla imaju povećan rizik od teške i febrilne neutropenije nakon lečenja lekom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (videti odeljke 4.8 i 5.2).

Imunosupresivna dejstva i vakcine

Primena živih ili živih atenuiranih vakcina kod pacijenata imunokompromitovanih hemoterapeuticima, uključujući lek ONIVYDE pegylated liposomal, mogla bi rezultirati ozbiljnim ili životno ugrožavajućim infekcijama; zato se vakcinacija živim vakcinama treba izbegavati. Mrtve ili inaktivisane vakcine mogu se primenjivati; međutim, odgovor na te vakcine može biti oslabljen.

Interakcije sa snažnim induktorima CYP3A4

Lek ONIVYDE pegylated liposomal se ne treba primenjivati sa snažnim induktorima enzima CYP3A4 kao što su antikonvulzivi (fenitoin, fenobarbital ili karbamazepin), rifampicin, rifabutin i kantarion osim ukoliko ne postoje druge terapijske opcije. Odgovarajuća početna doza za pacijente koji primaju te antikonvulzive ili druge snažne induktore nije definisana. Potrebno je razmotriti zamenu terapijama koje ne indukuju enzim najmanje 2 nedelje pre započinjanja terapije lekom ONIVYDE pegylated liposomal (videti odeljak 4.5).

Interakcije sa snažnim inhibitorima CYP3A4 ili snažnim inhibitorima UGT1A1

Lek ONIVYDE pegylated liposomal se ne treba primenjivati sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. sok od grejpa, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, vorikonazol). Primenu snažnih inhibitora CYP3A4 treba prekinuti najmanje 1 nedelju pre započinjanja terapije lekom ONIVYDE pegylated liposomal.

Lek ONIVYDE pegylated liposomal se ne treba primenjivati sa snažnim inhibitorima UGT1A (npr. atazanavir, gemfibrozil, indinavir) osim ukoliko ne postoje druge terapijske opcije.

Dijareja

Dijareja se može pojaviti rano (pojava ≤ 24 sata nakon započinjanja primene leka ONIVYDE pegylated liposomal) ili odloženo (> 24 sata) (videti odeljak 4.8).

Kod pacijenata koji su imali ranu dijareju, potrebno je uzeti u obzir terapijsko ili profilaktičko lečenje atropinom, osim u slučaju kad je kontraindikovano. Pacijente treba upozoriti na rizik od odložene pojave dijareje koja može biti iscrpljujuća i, u retkim slučajevima, opasna po život jer perzistentno mekane ili vodenaste stolice mogu dovesti do dehidracije, neravnoteže elektrolita, kolitisa, gastrointestinalnog (GI) ulkusa, infekcije ili sepse.

Čim se pojavi prva tečna stolica, pacijent treba početi piti veće količine pića koje sadrži elektrolite. Pacijentima treba biti lako dostupan loperamid (ili ekvivalent) za početak lečenja kasne dijareje. Primenu loperamida treba započeti pri prvoj pojavi slabo formirane ili mekane stolice ili na najraniji nastup pražnjenja creva češći nego što je normalno. Loperamid treba davati sve dok pacijent ne bude bez dijareje najmanje 12 sati.

Ako dijareja potraje dok je pacijent na loperamidu duže od 24 sata, potrebno je razmotriti dodavanje oralnog antibiotika (npr. fluorohinolon tokom 7 dana). Loperamid se ne treba koristiti duže od 48 sati uzastopno zbog rizika od paralitičkog ileusa. Ako dijareja potraje duže od 48 sati, prekinite primenu loperamida, pratite i nadomestite elektrolite tečnošću i nastavite sa antibiotskom potporom dok se prateći simptomi ne povuku.

Lečenje lekom ONIVYDE pegylated liposomal treba odložiti sve dok se dijareja ne povuče na \leq Step 1 (2-3 stolice/dan više od učestalosti pre lečenja). Lek ONIVYDE pegylated liposomal se ne sme primenjivati pacijentima sa opstrukcijom creva i hroničnom inflamatornom bolesti creva, sve dok se ona ne povuče.

Nakon dijareje Step 3 ili 4, sledeće doze leka ONIVYDE pegylated liposomal treba smanjiti (videti odeljak 4.2).

Holinergičke reakcije

Rana pojava dijareje može biti popraćena holinergičkim simptomima kao što su rinitis, povećana salivacija, naleti crvenila, dijaforeza, bradikardija, mioza i hiperperistaltika. U slučaju holinergičkih simptoma potrebno je primeniti atropin.

Akutne reakcije na infuziju i povezane reakcije

Reakcije na infuziju koje se prvenstveno sastoje od osipa, urtikarije, periorbitalnog edema ili svraba prijavljene su kod pacijenata koji su primali lek ONIVYDE pegylated liposomal. Nove reakcije (sve Step 1 ili Step 2) pojavile su se opciono rano tokom lečenja lekom ONIVYDE pegylated liposomal, uz samo 2 od 10 pacijenata sa reakcijama nakon pete doze. Mogu se pojaviti reakcije preosetljivosti, uključujući akutne reakcije na infuziju. Primenu leka ONIVYDE pegylated liposomal treba prekinuti u slučaju teških reakcija preosetljivosti.

Prethodni Whippleov postupak

Pacijenti sa anamnezom *Whippleovog* postupka izloženi su većem riziku od ozbiljnih infekcija nakon lečenja lekom ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji sa 5-FU i leukovorinom (videti odeljak 4.8). Pacijente je potrebno pratiti radi znakova infekcije.

Vaskularni poremećaji

Primena leka ONIVYDE pegylated liposomal povezana je sa tromboembolijskim događajima kao što su plućna embolija, tromboza vena i arterijska tromboembolija. Potrebno je uzeti detaljnu anamnezu kako bi se otkrili pacijenti koji, uz postojeću neoplazmu, imaju višestruke faktore rizika. Pacijente treba upoznati sa znakovima i simptomima tromboembolije pa ih je potrebno savetovati da se u slučaju pojave bilo kojeg od navedenih znakova i simptoma odmah jave svom lekaru ili medicinskoj sestri.

Plućna toksičnost

Događaji nalik na intersticijsku bolest pluća (IBP) koji su doveli do smrtnih slučajeva zabeleženi su kod pacijenata koji su primali neliposomalni irinotekan. U kliničkim ispitivanjima nije zabeležen nijedan događaj nalik na IBP. Faktori rizika uključuju postojeću bolest pluća, primenu pneumotoksičnih lekova, faktora stimulacije kolonija ili prethodno primanje terapije zračenjem. Pacijente sa faktorima rizika potrebno je pomno pratiti usled respiratornih simptoma pre i tokom lečenja lekom ONIVYDE pegylated liposomal. Kod malog procenta pacijenata uključenih u kliničko ispitivanje irinotekanom na rendgenu grudnog koša uočen je retikulonodularni oblik. Nova ili progresivna dispneja, kašalj i groznica trebalo bi da ukažu na prekid lečenja lekom ONIVYDE pegylated liposomal do dijagnostičke procene. Primenu leka ONIVYDE pegylated liposomal treba prekinuti kod pacijenata sa potvrđenom dijagnozom IBP-a.

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa hiperbilirubinemijom imali su veće koncentracije ukupnog metabolita SN-38 (videti odeljak 5.2), a time je povećan rizik od neutropenije. Kod pacijenata sa ukupnom koncentracijom bilirubina od 1,0-2,0 mg/dl potrebno je sprovesti redovno praćenje kompletne krvne slike. Potreban je oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (koncentracija bilirubina >2 puta veći od gornje granice normalne vrijednosti [GGN]; transaminaze >5 puta veće od GGN). Opres je potreban kada se lek ONIVYDE pegylated liposomal primenjuje u kombinaciji sa drugim hepatotoksičnim lekovima, naročito kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Primena leka ONIVYDE pegylated liposomal kod pacijenata sa značajnim oštećenjem funkcije bubrega nije ustanovljena (videti odeljak 5.2).

Neuhranjeni pacijenti (indeks telesne mase <18,5 kg/m²)

U kliničkom ispitivanju koje je procenjivalo lek ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, 5 od 8 neuhranjenih pacijenata imalo je neželjene reakcije Stepena 3 ili 4, uglavnom mijelosupresiju, dok je kod 7 od 8 pacijenata bila potrebna modifikacija doze kao što je odlaganje doze, smanjenje doze ili prekid doziranja. Potreban je oprez pri primeni leka ONIVYDE pegylated liposomal kod pacijenata sa indeksom telesne mase <18,5 kg/m².

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži 33,1 mg natrijuma u jednoj bočici, što odgovara 1,65% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Informacije o interakcijama lekova sa lekom ONIVYDE pegylated liposomal preuzete su iz objavljene naučne literature za nelipozomalni irinotekan.

Interakcije koje utiču na primenu leka ONIVYDE pegylated liposomal

Snažni induktori CYP3A4

Pacijenti koji istovremeno primaju nelipozomalni irinotekan i antikonvulzive koji indukuju enzim CYP3A4, fenitoin, fenobarbital ili karbamazepin, imaju znatno smanjenu izloženost irinotekanu (smanjenje vrednosti PIK-a za 12% sa kantarionom, 57%-79% sa fenitoinom, fenobarbitalom ili karbamazepinom) i metabolitu SN-38 (smanjenje vrednosti PIK-a za 42% sa kantarionom, 36%-92% sa fenitoinom, fenobarbitalom ili karbamazepinom). Usled toga, istovremena primena leka ONIVYDE pegylated liposomal sa induktorima CYP3A4 može smanjiti sistemsku izloženost leku ONIVYDE pegylated liposomal.

Snažni inhibitori CYP3A4 i inhibitori UGT1A1

Pacijenti koji istovremeno primaju nelipozomalni irinotekan i ketokonazol, CYP3A4 i UGT1A1 inhibitor, imaju povećanje izloženosti metabolitu SN-38 od 109%. Usled toga, istovremena primena leka ONIVYDE pegylated liposomal sa drugim inhibitorima CYP3A4 (npr. sok od grejpa, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, vorikonazol) može povećati sistemsku izloženost leku ONIVYDE pegylated liposomal. Zasnvano na interakciji nelipozomalnog irinotekana i ketokonazola, istovremena primena leka ONIVYDE pegylated liposomal sa drugim inhibitorima UGT1A1 (npr. atazanavir, gemfibrozil, indinavir, regorafenib) može takođe povećati sistemsku izloženost leku ONIVYDE pegylated liposomal.

Istovremena primena ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV ne menja farmakokinetiku leka ONIVYDE pegylated liposomal na osnovu populacione farmakokinetičke analize.

Nisu poznate interakcije leka ONIVYDE pegylated liposomal (irinotekan) s drugim lekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efektivnu kontracepciju tokom lečenja lekom ONIVYDE pegylated liposomal i 1 mesec nakon lečenja. Muškarci treba da koriste kondome tokom lečenja lekom ONIVYDE pegylated liposomal i 4 meseca nakon lečenja.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni leka ONIVYDE pegylated liposomal kod trudnica. Lek ONIVYDE pegylated liposomal može imati štetan uticaj na fetus kad se primenjuje kod trudnica, jer je glavna supstanaca irinotekan na životinjama pokazala embriotoksične i teratogene uticaje (videti odeljak 5.3). Zbog toga, na osnovu rezultata ispitivanja na životinjama i mehanizma delovanja irinotekana, lek ONIVYDE pegylated liposomal se ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako je to krajnje neophodno. Ako se lek ONIVYDE pegylated liposomal primenjuje tokom trudnoće ili ako pacijentkinja zatrudni tokom terapije, pacijentkinju treba informisati o mogućim rizicima za fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se lek ONIVYDE pegylated liposomal ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Zbog mogućih ozbiljnih neželjenih reakcija leka ONIVYDE pegylated liposomal kod odojčadi koja doje, lek ONIVYDE pegylated liposomal je kontraindikovano tokom dojenja (videti odeljak 4.3). Pacijentkinje ne smeju dobiti mesec dana nakon poslednje doze.

Plodnost

Nema podataka o uticaju leka ONIVYDE pegylated liposomal na plodnost kod ljudi. Pokazalo se da nelipozomalni irinotekan uzrokuje atrofiju muških i ženskih reproduktivnih organa nakon višestrukih dnevnih doza kod životinja (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek ONIVYDE pegylated liposomal umereno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Tokom lečenja pacijenti treba da budu oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Sledeće neželjene reakcije za koje se smatra da su moguće ili verovatno povezane sa primenom leka ONIVYDE pegylated liposomal zabeležene su kod 264 pacijenta sa metastatskim adenokarcinomom pankreasa, od kojih je 147 primalo lek ONIVYDE pegylated liposomal kao monoterapiju (100 mg/m²), a 117 je primalo lek ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m²) u kombinaciji sa 5-FU/LV.

Najčešće neželjene reakcije (incidenca $\geq 20\%$) primene leka ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV bile su: dijareja, mučnina, povraćanje, smanjen apetit, neutropenija, umor, astenija, anemija, stomatitis i groznica (povišena telesna temperatura). Najčešće ozbiljne neželjene reakcije ($\geq 2\%$) terapije lekom ONIVYDE pegylated liposomal bile su dijareja, povraćanje, febrilna neutropenija, mučnina, groznica, sepsa, dehidracija, septički šok, upala pluća, akutno zapaljenje bubrega, pa trombocitopenija.

Procenat neželjenih reakcija koje su vodile trajnom prekidu lečenja bila je 11% za grupu ispitanika na ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV odnosno 12% za grupu ispitanika na monoterapiji.

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije koje su vodile prekidu lečenja bile su infekcija i dijareja u grupi ispitanika na lek ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV i povraćanje i dijareja u grupi ispitanika na monoterapiji.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije koje se mogu javiti tokom lečenja lekom ONIVYDE pegylated liposomal sažete su u nastavku i prikazane prema klasifikaciji sistema organa i kategoriji učestalosti (Tabela 3). Unutar svake klase sistema organa i kategorije učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema sve manjoj ozbiljnosti. Kategorije učestalosti neželjenih reakcija označene su kao: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)**.

Tabela 3: Neželjene reakcije prijavljene uz lečenje lekom ONIVYDE pegylated liposomal u kliničkom ispitivanju NAPOLI-1

| MedDRA* klasa sistema organa | Učestalost neželjene reakcije** |
|-----------------------------------|--|
| Infekcije i infestacije | <i>Često</i> : septički šok, sepsa, zapaljenje pluća, febrilna neutropenija, gastroenteritis, oralna kandidijaza <i>Povremeno</i> : bilijarna sepsa |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | <i>Veoma često</i> : neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija <i>Često</i> : limfopenija |
| Poremećaji imunskog sistema | <i>Povremeno</i> : preosetljivost |

| | |
|--|--|
| Poremećaji metabolizma i ishrane | <i>Veoma često:</i> hipokalemija, hipomagnezija, dehidracija, smanjen apetit <i>Često:</i> hipoglikemija, hiponatremija, hipofosfatemija |
| Psihijatrijski poremećaji | <i>Često:</i> nesanica |
| Poremećaji nervnog sistema | <i>Veoma često:</i> nesvestica <i>Često:</i> holinergički sindrom, disgezija |
| Kardiološki poremećaji | <i>Često:</i> hipotenzija |
| Vaskularni poremećaji | <i>Često:</i> embolija pluća, embolija, duboka venska tromboza <i>Povremeno:</i> tromboza |
| Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji | <i>Često:</i> dispneja, disfonija <i>Povremeno:</i> hipoksija |
| Gastrointestinalni poremećaji | <i>Veoma često:</i> dijareja, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, stomatitis <i>Često:</i> kolitis, hemoroidi <i>Povremeno:</i> ezofagitis, proktitis |
| Hepatobilijarni poremećaji | <i>Često:</i> hipoalbuminemija |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | <i>Veoma često:</i> alopecija <i>Povremeno:</i> makulopapularni osip, promene boje noktiju |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema | <i>Često:</i> akutno zapaljenje bubrega |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | <i>Veoma često:</i> groznica, periferni edem, zapaljenje sluznice, umor, astenija <i>Često:</i> reakcija povezana sa infuzijom, edem |
| Ispitivanja | <i>Veoma često:</i> smanjenje telesne mase <i>Često:</i> povećana vrednost bilirubina, povećana vrednost alanin aminotransferaza, povećana vrednost aspartat aminotransferaza, povećana vrednost INR-a (engl. <i>international normalised ratio</i>) |

* MedDRA verzija 14.1

** Retka pojava ne može se ustanoviti iz ispitivanja NAPOLI-1 zbog male veličine uzorka

Opis odabranih neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije zabeležene su u kliničkom ispitivanju NAPOLI-1:

Mijelosupresija

Mijelosupresija (neutropenija/leukopenija, trombocitopenija i anemija) bila je učestalija u grupi ispitanika koja je primala lek ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV u poređenju sa kontrolnom grupom koja je primala samo 5-FU/LV.

Neutropenija/leukopenija

Neutropenija/leukopenija bila je najznačajnija hematološka toksičnost. Neutropenija Stepena 3 ili višeg javljala se učestalije kod pacijenata koji su primali lek ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (27,4%) u poređenju sa pacijentima koji su primali samo 5-FU/LV (1,5%). Neutropenijska groznica/sepsa javljala se učestalije u grupi pacijenata koji su primali kombinaciju ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV [kod 4 pacijenta (3,4%)] u poređenju sa kontrolnom grupom koja je primala samo 5-FU/LV [kod 1 pacijenta (0,7%)].

Trombocitopenija

Trombocitopenija Stepena 3 ili višeg javila se kod 2,6% pacijenata koji su primali lek ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV i kod 0% pacijenta koji su primali samo 5-FU/LV.

Anemija

Anemija stepena 3 ili višeg javila se kod 10,3% pacijenata koji su primali lek ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV i kod 6,7% pacijenata koji su primali samo 5-FU/LV.

Akutno zapaljenje bubrega

Oštećenje funkcije bubrega i akutno zapaljenje bubrega identifikovani su uglavnom kod pacijenata sa deplecijom volumena zbog mučnine/povraćanja i/ili dijareje. Akutno zapaljenje bubrega zabeleženo je kod 6 od 117 pacijenata (5,1%) u grupi koja je primala lek ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, kod 10 od 147 (6,8%) u grupi koja je primila lek ONIVYDE pegylated liposomal kao monoterapiju i kod 6 od 134 pacijenata (4,5%) u grupi koja je primala samo 5-FU/LV.

Dijareja i povezane neželjene reakcije

Dijareja je veoma česta neželjena reakcija koja dovodi do kolitisa, ileusa, gastroenteritisa, umora, dehidracije, gubitka telesne mase, renalne toksičnosti, hiponatremije i hipokalemije. Oštećenje funkcije bubrega i akutna insuficijencija bubrega identifikovani su uglavnom kod pacijenata sa deplecijom volumena zbog teškog povraćanja i/ili dijareje. U kliničkom ispitivanju dijareja Stepena 3 ili Stepena 4 javila se kod 15 od 117 pacijenata (12,8%) koji su primali lek ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV. Za pacijente koji su imali odloženu dijareju, medijana vremena do pojave odložene dijareje bila je 8 dana od prethodne doze leka ONIVYDE pegylated liposomal. Može se pojaviti rano prisustvo dijareje, koje se obično javlja ≤ 24 sata nakon primene doze i obično je prolazano. Rano prisustvo dijareje može takođe biti praćeno holinergičkim simptomima koji mogu uključivati rinitis, povećanu salivaciju, nalete crvenila, dijaforezu, bradikardiju, miozu i hiperperistaltiku koja može prouzrokovati grčeve u abdomenu. U kliničkom ispitivanju, rano prisustvo dijareje javilo se kod 35 pacijenata (29,9%), a holinergički događaji javili su se kod 4 pacijenata (3,4%) koji su primali lek ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Potrebno je privremeno prekinuti lečenje lekom ONIVYDE pegylated liposomal kod dijareje Stepena 2-4 i započeti lečenje dijareje. Nakon oporavka od dijareje Stepena 1, treba nastaviti primenu leka ONIVYDE pegylated liposomal u smanjenoj dozi (videti odeljak 4.2).

Reakcija na infuziju

Akutne reakcije na infuziju zabeležene su kod 8 od 117 pacijenata (6,8%) u grupi koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, kod 3 od 147 pacijenata (2,0%) u grupi koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal kao monoterapiju i kod 8 od 134 pacijenata (6,0%) u grupi koja je primala samo 5-FU/LV.

Ostale posebne populacije

Starije osobe

Sveukupno, nisu prijavljene velike kliničke razlike u bezbednosti i efikasnosti leka između pacijenata životnog doba ≥ 65 godina i pacijenata životnog doba < 65 godina, iako je veća učestalost prekida lečenja (14,8% naspram 7,9%) zabeležena u prvoj grupi lečenoj lekom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV u ispitivanju NAPOLI-1, a u nekim slučajevima neželjene reakcije se nisu povukle. Neželjene reakcije Stepena 3 ili višeg i ozbiljne neželjene reakcije nastale tokom lečenja bile su učestalije kod pacijenata životnog doba < 65 godina (84,1% i 50,8%) u poređenju sa pacijentima životnog doba ≥ 65 godina (68,5% i 44,4%). S druge strane, pacijenti životnog doba >75 godina (n=12) imali su učestalije ozbiljne neželjene reakcije, odlaganje doze, smanjivanje doze i prekid lečenja u poređenju sa pacijentima životnog doba ≤ 75 godina (n=105) kad su primali lek ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV u ispitivanju adenokarcinoma pankreasa.

Azijatska populacija

U poređenju sa pripadnicima bele rase, pacijenti azijskog etničkog porekla su imali manju incidenciju dijareje [14 (19,2%) od 73 osobe bele rase imalo je dijareju Stepena ≥ 3 , a 1 od 33 (3,3%) Azijata imao je dijareju Stepena ≥ 3], ali su imali veću incidenciju i teži stepen neutropenije. Kod pacijenata koji su primali lek ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, incidencija neutropenije Stepena ≥ 3 bila je veća među pacijentima azijskog etničkog porekla [18 od 33 (55%)] u poređenju sa pacijentima bele rase [13 od 73 (18%)]. Neutropenijska groznica/neutropenijska sepsa prijavljena je kod 6% pacijenata azijskog etničkog porekla u poređenju sa 1% pacijenata bele rase. To je u skladu sa populacionom farmakokinetičkom analizom koja je pokazala manju izloženost irinotekanu i veću izloženost njegovom aktivnom metabolitu SN-38 kod Azijata nego kod pripadnika bele rase.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima nelipozomalnog irinotekana primenjenog u rasporedu doziranja jednom nedeljno, pacijenti sa umereno povećanim koncentracijama ukupnog bilirubina u serumu na početku ispitivanja (1,0 do 2,0 mg/dl) imali su značajno veću verovatnoću da dožive neutropeniju Stepena 3 ili Stepena 4 u prvom ciklusu lečenja od pacijenata čije su koncentracije bilirubina bili manje od 1,0 mg/dl.

Pacijenti sa prethodnim Whipple-ovim postupkom

U kliničkom ispitivanju koje je procenjivalo lek ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, pacijenti koji su prethodno imali Whipple-ov postupak imali su veći rizik od ozbiljnih infekcija nakon lečenja lekom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV [9 od 29 (30%)] u poređenju sa 11 od 88 (12,5%) pacijenata koji prethodno nisu imali Whipple-ov postupak.

Pacijenti sa alelom UGT1A1

Pojedinci koji su 7/7 homozigoti za alel UGT1A1*28 imaju povećan rizik od neutropenije kod primene nelipozomalnog irinotekana. U kliničkom ispitivanju koje je procenjivalo lek ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, učestalost neutropenije Stepena ≥ 3 kod tih pacijenata [2 od 7 (28,6%)] bila je slična učestalosti kod pacijenata koji nisu homozigoti za alel UGT1A1*28 koji su primili početnu dozu leka ONIVYDE pegylated liposomal od 70 mg/m² [30 od 110 (27,3%)] (videti odeljak 5.1).

Neuhranjeni pacijenti (indeks telesne mase $< 18,5$ kg/m²)

U kliničkom ispitivanju koje je procenjivalo lek ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, 5 od 8 neuhranjenih pacijenata imalo je neželjene reakcije Stepena 3 ili 4, uglavnom mijelosupresiju, dok je kod 7 od 8 pacijenata bilo potrebno modifikovanje doze kao što je odlaganje doze, smanjenje doze ili prekid doziranja (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima lek ONIVYDE pegylated liposomal je primenjen u dozama do 210 mg/m² kod pacijenata sa različitim vrstama kancera. Neželjene reakcije kod tih pacijenata bile su slične onima prijavljenim uz preporučenu dozu i režim lečenja.

Zabeleženi su slučajevi predoziranja nelipozomalnim irinotekanom pri dozama do otprilike dva puta većim od preporučene terapijske doze irinotekana, što može biti sa smrtnim ishodom. Najznačajnije prijavljene neželjene reakcije bile su teška neutropenija i ozbiljna dijareja.

Nema poznatog protivotrova za predoziranje lekom ONIVYDE pegylated liposomal. Potrebno je sprovesti maksimalne suportivne mere kako bi se sprečila dehidracija usled dijareje i lečila svaka infektivna komplikacija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; inhibitori topoizomeraze 1 (TOP1)

ATC šifra: L01CE02

Mehanizam delovanja

Aktivna supstanca leka ONIVYDE pegylated liposomal je irinotekan (inhibitor topoizomeraze I) inkapsuliran u vezikulu sa lipidnim dvoslojem, odnosno lipozom.

Irinotekan je derivat kamptotekina. Kamptotekini deluju kao specifični inhibitori enzima DNK topoizomeraze I. Irinotekan i njegov aktivni metabolit SN-38 reverzibilno se vežu za kompleks topoizomeraze I i DNK i indukuju oštećenje jednog lanca DNK, što sprečava njegovo rasplitanje tokom replikacije i odgovorno je za citotoksičnost. Irinotekan se metaboliše pomoću karboksilesteraze do SN-38. SN-38 je približno 1000 puta potentniji od irinotekana kao inhibitor topoizomeraze I prečišćene iz ćelijskih tumorskih linija ljudi i glodara.

Farmakodinamsko dejstvo

Na životinjskim modelima, lek ONIVYDE pegylated liposomal je pokazao da produžuje prisutnost irinotekana u plazmi i prolongira izloženost aktivnom metabolitu SN-38 na mestu tumora.

Klinička efikasnost i bezbednost

Bezbednost i efikasnost leka ONIVYDE pegylated liposomal ispitivani su u multinacionalnom, randomizovanom, otvorenom, kontrolisanom kliničkom ispitivanju (NAPOLI-1) u kojem su se ispitala dva režima lečenja na pacijentima sa metastatskim adenokarcinomom pankreasa za koje je dokumentovana progresija bolesti nakon gemcitabina ili terapije koja je sadržala gemcitabin. Svrha ispitivanja bila je procena kliničke efikasnosti i bezbednosti leka ONIVYDE pegylated liposomal u monoterapiji ili režima leka ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV u poređenju sa aktivnom kontrolnom grupom koja je primala 5-FU/LV.

Pacijenti randomizovani za lek ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV primali su 70 mg/m² leka ONIVYDE pegylated liposomal putem intravenske infuzije tokom 90 minuta, nakon čega je sledio LV 400 mg/m² intravenski tokom 30 minuta i potom 5-FU 2400 mg/m² intravenski tokom 46 sati, primenjeno svake 2 nedelje. Pacijenti homozigoti za alel UGT1A1*28 primili su manju početnu dozu leka ONIVYDE pegylated liposomal (videti odeljak 4.2). Pacijenti randomizovani za 5-FU/LV primili su leukovorin 200 mg/m² intravenski tokom 30 minuta, a potom 5-FU 2000 mg/m² intravenski tokom 24 sata, primenjeno 1., 8., 15. i 22. dana šesto nedeljnog ciklusa. Pacijenti randomizovani za monoterapiju lekom ONIVYDE pegylated liposomal primili su 100 mg/m² putem intravenske infuzije tokom 90 minuta svake 3 nedelje.

Odgovarjući ključni kriterijum za pacijente sa metastatskim adenokarcinomom pankreasa u kliničkom ispitivanju NAPOLI-1 bili su Karnofsky optšti status (engl. *Karnofsky Performance Status*, KPS) ≥ 70 , uobičajena kocentracija bilirubina, vrednost transaminaze $\leq 2,5$ puta GGN ili ≤ 5 puta GGN za pacijente sa metastazama u jetri i vrednošću albuminom $\geq 3,0$ g/dL.

Ukupno 417 pacijenta randomizovano je na grupu koja je primala lek ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N=117), na grupu koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal u monoterapiji (N=151) i na grupu koja je primala 5-FU/LV (N=149). Demografski podaci pacijenata i karakteristike bolesti bili su dobro uravnoteženi između ispitivanih grupa.

U populaciji sa ciljem lečenja (cela randomizovana), medijana starosti bila je 63 godine (raspon 31-87 godina), 57% su bili muškarci, 61% belci i 33% Azijati. Srednji početna vrednost albumina bila je 3,6 g/dL, a početni KPS bio je 90-100 kod 55% pacijenata. Karakteristike bolesti obuhvatile su 68% pacijenta sa metastazama na jetri i 31% sa metastazama na plućima; 12% pacijenata nije prethodno primalo terapiju za metastatsku bolest, 56% pacijenata prethodno je primilo jednu liniju terapije za metastatsku bolest, 32% pacijenata prethodno je primilo 2 ili više linija terapije za metastatsku bolest.

Pacijenti su primali terapiju sve do progresije bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti. Mera primarnog ishoda bila je ukupno preživljavanje (engl. *Overall Survival*, OS). Dodatne mere ishoda uključivale su preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *Progression Free Survival*, PFS) i stopu objektivnog odgovora (engl. *Objective Response Rate*, ORR). Rezultati su prikazani u Tabeli 4. Ukupno preživljavanje prikazano je na Slici 1.

Tabela 4: Rezultati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja NAPOLI-1

| | Lek ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N= 117) | 5-FU/LV (N= 119) |
|--|--|-----------------------------|
| Ukupno preživljavanje¹ | | |
| Broj smrti, n (%) | 75 (64) | 80 (67) |
| Medijana ukupnog preživljavanja (OS) (meseći) | 6,1 | 4,2 |
| (95% CI) | (4,8; 8,9) | (3,3; 5,3) |
| <i>Hazard Ratio</i> (95% CI) ³ | 0,67 (0,49-0,92) | |
| p-vrednost ⁴ | 0,0122 | |
| Preživljavanje bez progresije bolesti^{1,2} | | |
| Smrt ili progresija, n (%) | 83 (71) | 92 (77) |
| Medijana preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) (meseći) | 3,1 | 1,5 |
| (95% CI) | (2,7; 4,2) | (1,4; 1,8) |
| <i>Hazard Ratio</i> (95% CI) ³ | 0,56 (0,41-0,75) | |
| p-vrednost ⁴ | 0,0001 | |
| Stopa objektivnog odgovora² | | |

| | | |
|--------------------------------------|------------------|----------|
| N | 19 | 1 |
| Stopa objektivnog odgovora (ORR) (%) | 16,2 | 0,8 |
| 95% CI stope ⁵ | 9,6; 22,9 | 0,0; 2,5 |
| Razlika stopa (95% CI) ⁵ | 15,4 (8,5; 22,3) | |
| p-vrednost ⁶ | <0,0001 | |

¹ Medijana je *Kaplan-Meier*-ova procena medijana vremena preživljenja

² Prema RECIST smernicama, v 1.1.

³ Analiza *Cox*-ovim modelom

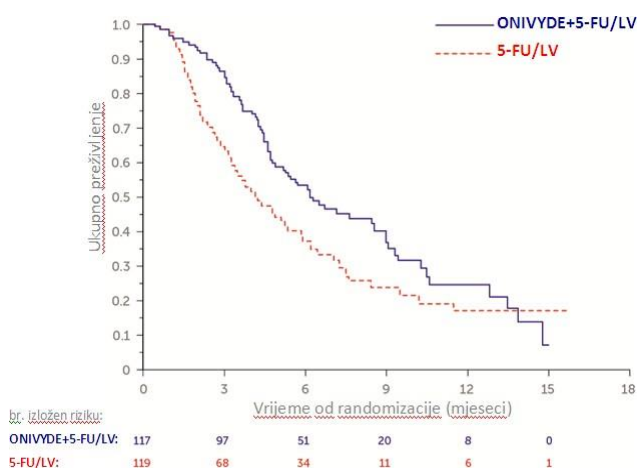
⁴ Nestratifikovan *log-rang* test

⁵ Zasnovano na normalnoj aproksimaciji

⁶ *Fisher*-ov egzaktni test

Skraćenice: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leukovorin; CI=interval pouzdanosti

Slika 1 Ukupno preživljavanje



Kod ograničenog broja pacijenata koji su prethodno bili izloženi nelipozomalnom irinotekanu, nije ustanovljena korist leka ONIVYDE pegylated liposomal.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka ONIVYDE pegylated liposomal u svim podgrupama pedijatrijske populacije u lečenju adenokarcinoma pankreasa (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Inkapsulacija irinotekana u liposome produžuje njegovu cirkulaciju i ograničava distribuciju u odnosu na nelipozomalni irinotekan.

Farmakokinetika ukupnog irinotekana i ukupnog SN-38 u plazmi procenjena je kod pacijenata sa kancerom koji su primali lek ONIVYDE pegylated liposomal kao monoterapiju ili kao deo kombinovane hemoterapije u dozama između 50 i 155 mg/m². Farmakokinetički parametri analita ukupnog irinotekana i SN-38 nakon primene leka ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² prikazani su u Tabeli 5.

Tabela 5: Sažetak srednjih vrednosti (±standardna devijacija) ukupnog irinotekana i ukupnog SN-38

| Analit | PK parametri | Jedinica | Lek ONIVYDE pegylated liposomal geometrijska sredina (95% CI)^a 70 mg/m² (n=353)^b | Nelipozomalni irinotekan srednja vrednost (SD) 125 mg/m² (n=99)^c |
|-------------------|----------------------------|--------------------|--|---|
| Ukupan irinotekan | PIK | h*ng/mL | 919228 (845653-999204) | 10529 (3786) |
| | C _{max} | ng/mL | 28353 (27761-28958) | 1492 (452) |
| | Klirens (CL) | L/h/m ² | 0,087 (0,080-0,094) | 13,0 (5,6) |
| | Volumen (V) | L/m ² | 2,6 (2,6-2,7) | 138 (60,9) |
| | t _{1/2} efektivni | h | 20,8 (19,4-22,3) | 6,07 (1,19) |
| Ukupan SN-38 | PIK | h*ng/mL | 341 (326-358) | 267 (115) |
| | C _{max} | ng/mL | 3,0 (2,9-3,1) | 27,8 (11,6) |
| | t _{1/2} efektivni | h | 40,9 (39,8-42,0) | 11,7 (4,29) |

SD= standardna devijacija

PIK= površina ispod krive koncentracije u plazmi (ekstrapolirano do beskonačnosti za lek ONIVYDE pegylated liposomal i PIK_{24h} za nelipozomalni irinotekan)

C_{max}= maksimalna koncentracija u plazmi

t_{1/2} efektivni= efektivno poluvreme eliminacije

^aVrednosti procenjene iz populacione farmakokinetičke analize

^bN=353 se odnosi na sve ispitanike uključene u populacionu farmakokinetičku analizu

^cVrednosti su preuzete iz objavljenih podataka [*Schaaf LJ et al. Clin Cancer Res. 15. jun 2006.;12:3782-91*]

Distribucija

Direktno merenje lipozomalnog irinotekana pokazuje da 95% irinotekana ostaje inkapsulirano u lipozomima tokom cirkulacije. Nelipozomalni irinotekan pokazuje veliki volumen distribucije (138 L/m²). Volumen distribucije leka ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² bio je 2,6 L/m², što upućuje na to da je lek ONIVYDE pegylated liposomal u velikoj meri ograničen na vaskularnu tečnost.

Vezivanje leka ONIVYDE pegylated liposomal za proteine plazme je zanemarivo (<0,44% ukupnog irinotekana u leku ONIVYDE pegylated liposomal). Vezivanje nelipozomalnog irinotekana za proteine plazme je umereno (30% do 68%), a SN-38 se u velikoj meri veže za proteine plazme (približno 95%).

Biotransformacija

Irinotekan oslobođen iz lipozoma sledi sličan metabolički put zabeležen za nelipozomalni irinotekan. Metaboličku konverziju irinotekana do aktivnog metabolita SN-38 posreduju enzimi karboksilesteraze. *In vitro* ispitivanja pokazuju da irinotekan, SN-38 i drugi metabolit aminopentanska karboksilna kiselina (engl. *aminopentane carboxylic acid*, APC) ne inhibiraju izoenzime citohroma P-450. SN-38 se naknadno konjuguje pretežno enzimom UDP-glukuronoziltransferazom 1A1 (UGT1A1) i formira metabolit glukuronida. Aktivnost UGT1A1 je smanjena kod osoba sa genetskim polimorfizmima koji dovode do smanjene aktivnosti enzima, kao što je UGT1A1*28 polimorfizam. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi pacijenata koji su primali lek ONIVYDE pegylated liposomal koristeći rezultate podgrupe sa UGT1A1*28 genotipskim testiranjem, u kojoj je analiza prilagođena na manju dozu primenjenu kod pacijenata homozigota za alel UGT1A1*28, pacijenti homozigoti (N=14) i nehomozigoti (N=244) za taj alel imali su prosečne koncentracije ukupnog SN-38 u stanju ravnoteže od 1,06 odnosno 0,95 nanograma/mL.

Eliminacija

Dispozicija leka ONIVYDE pegylated liposomal i nelipozomalnog irinotekana kod ljudi nije potpuno razjašnjena.

Izlučivanje nelipozomalnog irinotekana putem urina iznosi 11% do 20%; SN-38 <1%; a SN-38 glukuronida 3%. Kumulativno izlučivanje irinotekana i njegovih metabolita (SN-38 i SN-38 glukuronida) putem žuči i urina tokom perioda od 48 sati nakon primene nelipozomalnog irinotekana kod dva pacijenta bilo je u rasponu od približno 25% (100 mg/m²) do 50% (300 mg/m²).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije sprovedeno posebno farmakokinetičko ispitivanje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi, blago do umereno oštećenje funkcije bubrega nije uticalo na izloženost ukupnom SN-38 nakon prilagođavanja površini tela. Analiza je obuhvatila 68 pacijenata sa umerenim (CL_{cr} 30-59 mL/min), 147 pacijenata sa blagim (CL_{cr} 60-89 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega i 135 pacijenta sa očuvanom funkcijom bubrega (CL_{cr} >90 mL/min). Nedovoljno je podataka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{cr} <30 mL/min) kako bi se procenio uticaj na farmakokinetiku (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije sprovedeno posebno farmakokinetičko ispitivanje kod pacijenta sa oštećenjem funkcije jetre. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi, pacijenti sa početnom koncentracijom ukupnog bilirubina od 1-2 mg/dl (n=19) imali su prosečne koncentracije ukupnog SN-38 u stanju ravnoteže koje su se povećale za 37% (0,98 [95%CI: 0,94-1,02] odnosno 1,29 [95%CI: 1,11-1,5] nanograma/mL) u poređenju sa pacijentima sa početnom koncentracijom bilirubina < 1 mg/dl (n=329); međutim, nije bilo uticaja povećanih koncentracija ALT/AST na koncentracije ukupnog SN-38. Nema dostupnih podataka kod pacijenta sa ukupnom koncentracijom bilirubina većom od 2 puta GGN.

Druge posebne populacije

Starost i pol

Populaciona farmakokinetička analiza kod pacijenata starosti od 28 do 87 godina, od kojih je 11% bilo ≥75 godina, ukazuje da starost nema klinički značajan uticaj na izloženost irinotekanu i SN-38.

Populaciona farmakokinetička analiza na 196 muškaraca i 157 žena ukazuje da pol nema klinički značajan uticaj na izloženost irinotekanu i SN-38 nakon prilagođavanja površini tela.

Etnička pripadnost

Populaciona farmakokinetička analiza ukazuje da Azijati imaju 56% manju prosečnu koncentraciju ukupnog irinotekana u stanju ravnoteže (3,93 [95%CI: 3,68-4,2] odnosno 1,74 [95%CI: 1,58-1,93] mg/l) i 8% višu prosečnu koncentraciju ukupnog SN-38 u stanju ravnoteže (0,97 [95%CI: 0,92-1,03] odnosno 1,05 [95%CI: 0,98-1,11] ng/mL) od bele rase.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos

U objedinjenoj analizi podataka od 353 pacijenta, veća vrednost C_{max} SN-38 u plazmi bila je povezan sa povećanom verovatnoćom dobijanja neutropenije, a veća vrednost C_{max} ukupnog irinotekana u plazmi bio je povezan sa većom verovatnoćom dobijanja dijareje.

U kliničkom ispitivanju koje pokazuje uticaj leka ONIVYDE pegylated liposomal, veće izloženosti ukupnom irinotekanu i SN-38 u plazmi kod pacijenta u ispitivanoj grupi koja je primala lek ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV bile su povezane sa dužim OS i PFS, kao i sa većom ORR (stopom objektivnog odgovora).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U ispitivanjima toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza na miševima, pacovima i psima, ciljni organi toksičnosti bili su gastrointestinalni trakt i hematopoetski sistem. Težina uticaja bila je povezana sa dozom i reverzibilna. Doze pri kojima nisu zapaženi štetni uticaji (engl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) kod pacova i pasa nakon 90 min intravenske infuzije leka ONIVYDE pegylated liposomal jednom na svake 3 nedelje tokom 18 nedelja bila je 155 mg/m².

U ispitivanjima bezbednosne farmakologije na psima, lek ONIVYDE pegylated liposomal nije imao uticaj na kardiovaskularne, hemodinamičke, elektrokardiografske ili respiratorne parametre pri dozama do 18 mg/kg ili 360 mg/m². Nisu zabeleženi nalazi koji ukazuju na toksičnost povezanu sa centralnim nervnim sistemom u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na pacovima.

Genotoksični i kancerogeni potencijal

Nisu sprovedena ispitivanja genotoksičnosti sa lekom ONIVYDE pegylated liposomal. Nelipozomalni irinotekan i SN-38 bili su genotoksični *in vitro* u testu na hromozomske aberacije na ćelijama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) kao i u *in vivo* mikronukleusnom testu kod miševa. Međutim, u drugim ispitivanjima sa irinotekom pokazalo se da nemaju nikakav mutageni potencijal u Amesovom testu.

Nisu sprovedena ispitivanja kancerogenosti sa lekom ONIVYDE pegylated liposomal. Za nelipozomalni irinotekan, kod pacova lečenih jednom nedeljno tokom 13 nedelja maksimalnom dozom od 150 mg/m², nisu prijavljeni tumori povezani sa lečenjem 91 nedelju nakon završetka terapije. U tim uslovima, došlo je do značajnog linearnog trenda sa dozom za incidencu kombinacije endometrijskih stromalnih polipa rogova maternice i endometrijskih stromalnih sarkoma. Zbog svog mehanizma delovanja, irinotekan se smatra potencijalno kancerogenim.

Reproduktivna toksičnost

Nisu sprovedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti lekom ONIVYDE pegylated liposomal. Nelipozomalni irinotekan bio je teratogen kod pacova i kunića pri dozama ispod ljudske terapijske doze. Kod pacova, mladunčad rođena od lečenih životinja koja je imala spoljne nepravilnosti pokazala je smanjenu plodnost. To nije zapaženo kod morfološki normalnih mladunaca. Kod skotnih pacova došlo je do smanjenja mase posteljice, a kod mladunaca do smanjenja vijabilnosti fetusa i povećanja abnormalnosti u ponašanju. Nelipozomalni irinotekan uzrokovao je atrofiju muških reproduktivnih organa kod pacova i pasa nakon višestrukih dnevni doza od 20 mg/kg odnosno 0,4 mg/kg. Ti uticaji su bili reverzibilni nakon prestanka lečenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lipidi koji formiraju lipozome

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin (DSPC);

Holesterol;

N-(karbonil-metoksipolietilenglikol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin (MPEG-2000-DSPE).

Ostale pomoćne supstance

Saharozaoktasulfat;

2- [4- (2-hidroksietil) piperazin-1-il] etansulfonska kiselina (HEPES pufer);

Natrijum-hlorid;

Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Lek ONIVYDE pegylated liposomal se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onih navedenih u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica

3 godine.

Nakon razblaženja

Hemijska i fizička stabilnost razblažene disperzije za infuziju dokazana je na temperaturi od 15°C do 25°C najviše 6 sati ili u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C) ne više od 24 sata.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja leka odgovornost su korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti u odeljku 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je bočica, staklena (tip I) sa sivim čepom od hlorobutyla i aluminijumskim prstenom sa *flip-off* poklopcem, koja sadrži 10 mL koncentrata.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek ONIVYDE pegylated liposomal je citotoksični lek sa kojim je potrebno oprezno rukovati. Pri rukovanju i primeni leka ONIVYDE pegylated liposomal preporučuje se upotreba rukavica, naočara i zaštitne odeće. Ako disperzija dođe u dodir sa kožom, kožu treba odmah temeljno oprati sapunom i vodom. Ako disperzija dođe u dodir sa sluzokožom, potrebno ih je temeljno isprati vodom. Trudno osoblje ne sme rukovati lekom ONIVYDE pegylated liposomal imajući u vidu citotoksičnu prirodu ovog leka.

Priprema i primena disperzije

Lek ONIVYDE pegylated liposomal je sterilna liposomalna disperzija u koncentraciji od 4,3 mg/mL i mora se razblažiti pre primene. Razblažite 5%-tnim sterilnim rastvorom glukoze ili 0,9%-tnim (9 mg/mL) sterilnim rastvorom natrijum-hlorida kako biste pripremili rastvor odgovarajuće doze leka ONIVYDE pegylated liposomal razblažen do konačnog volumena od 500 mL. Pomešajte razblaženu disperziju blagim okretanjem. Razblažena disperzija je bistra do slabobela ili slabo opalescentna i bez vidljivih čestica.

Lek ONIVYDE pegylated liposomal je potrebno primiti pre LV, nakon kojeg sledi 5-FU. Lek ONIVYDE pegylated liposomal se ne sme primeniti kao bolus injekcija ili nerazblažena disperzija.

Tokom pripreme infuzije moraju se slediti aseptične tehnike. Lek ONIVYDE pegylated liposomal je samo za jednokratnu upotrebu.

Potreban je oprez kako bi se izbegla ektravazacija, a mesto infuzije treba pratiti radi znakova zapaljenja. Ako dođe do ektravazacije, preporučuje se ispiranje mesta 0,9%-tnim (9 mg/mL) sterilnim rastvorom natrijum-hlorida i/ili sterilnom vodom i primena leda.

Uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SERVIER D.O.O.
Milutina Milankovića 11a
Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02687-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 18.04.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2022.