

ONIVYDE pegylowany liposomowy 4,3 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji infuzji.

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 ml koncentratu zawiera 0,144 mmol (3,31 mg) sodu.

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

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

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:

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

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

Dawkowanie

Produkt leczniczy ONIVYDE pegylowany liposomowy, leukoworynę i 5-fluorouracyl należy podawać w takiej właśnie kolejności. Zalecane dawkowanie i schemat podawania obejmuje podawanie w dwutygodniowych odstępach produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy w dawce 70 mg/m² pc. dożylnie w ciągu 90 minut, następnie leukoworyny w dawce 400 mg/m² pc. dożylnie w ciągu 30 minut, a następnie 5-FU w dawce 2400 mg/m² pc. dożylnie w ciągu 46 godzin. Produkt leczniczy ONIVYDE pegylowany liposomowy nie powinien być podawany w monoterapii.

U pacjentów o stwierdzonym genotypie homozygotycznym pod względem allelu UGT1A1*28. należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy (irynotekan) do 50 mg/m² pc. W następnych cyklach można rozważyć zwiększenie dawki produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy do 70 mg/m² pc., o ile będzie ona tolerowana.

Premedykacja

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

Modyfikacje dawek

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

W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie produktem leczniczym ONIVYDE pegylowany liposomowy od dawki 50 mg/m² pc., u których dawka ta nie została zwiększona do 70 mg/m² pc., zalecana pierwsza redukcja dawki jest do poziomu 43 mg/m² pc., a druga redukcja dawki do poziomu 35 mg/m² pc. U pacjentów, u których konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki należy przerwać leczenie.

W przypadku pacjentów o stwierdzonym genotypie homozygotycznym pod względem allelu UGT1A1*28, u których nie doszło do toksyczności związanej z podaniem leku w pierwszym cyklu terapii (dawka zmniejszona 50 mg/m² pc.) można w kolejnych cyklach zwiększyć całkowitą dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy do 70 mg/m² pc., w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta.

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

<i>Stopień toksyczności (wartość) w oparciu o kryteria NCI CTCAE ver. 4.0¹</i>	Modyfikacja dawkowania ONIVYDE pegylowany liposomowy/ 5-FU (u pacjentów niehomozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28)
Toksyczność hematologiczna	

Stopień toksyczności (wartość) w oparciu o kryteria NCI CTCAE wer. 4.0¹	Modyfikacja dawkowania ONIVYDE pegylowany liposomowy/ 5-FU (u pacjentów niehomozgotycznych pod względem allelu UGT1A1*28)	
<u>Neutropenia</u>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed osiągnięciem bezwzględnej liczby neutrofilii na poziomie ≥ 1500 komórek/mm ³ .	
Stopień 3 lub stopień 4 (< 1000 komórek/mm³) lub gorączka neutropeniczna	Pierwsze wystąpienie	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy do 50 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o 25% (1800 mg/m ² pc.).
	Drugie wystąpienie	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy do 43 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o dodatkowe 25% (1350 mg/m ² pc.).
	Trzecie wystąpienie	Przerwać leczenie.
<u>Małopłytkowość</u> <u>Leukopenia</u>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed osiągnięciem liczby płytek na poziomie $\geq 100\ 000$ płytek krwi/mm ³ . Modyfikacje dawek w przypadku leukopenii i małopłytkowości oparte są na stopniu toksyczności według NCI CTCAE i są takie same jak zalecane powyżej w przypadku neutropenii.	
Toksyczność niehematologiczna²		
<u>Biegunka</u>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem biegunki do stopnia ≤ 1 . (2–3 stolce na dobę więcej niż przed leczeniem).	
Stopień 2	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem biegunki do stopnia ≤ 1 . (2–3 stolce na dobę więcej niż przed leczeniem).	
Stopień 3 lub 4	Pierwsze wystąpienie	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy do 50 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o 25% (1800 mg/m ² pc.).
	Drugie wystąpienie	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy do 43 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o dodatkowe 25% (1350 mg/m ² pc.).
	Trzecie wystąpienie	Przerwać leczenie.
<u>Nudności/wymioty</u>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem nudności/wymiotów do stopnia ≤ 1 . lub poziomu wyjściowego.	
Stopień 3 lub 4 (pomimo użycia leków przeciwwymiotnych)	Pierwsze wystąpienie	Zoptymalizować leczenie przeciwwymiotne. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy do 50 mg/m ² pc.
	Drugie wystąpienie	Zoptymalizować leczenie przeciwwymiotne. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy do 43 mg/m ² pc.

Stopień toksyczności (wartość) w oparciu o kryteria NCI CTCAE wer. 4.0¹	Modyfikacja dawkowania ONIVYDE pegylowany liposomowy/ 5-FU (u pacjentów niehomozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28)	
	Trzecie wystąpienie	Przerwać leczenie.
<u>Toksyczność dotycząca wątroby, nerek, układu oddechowego lub inna²</u> Stopień 3 lub 4	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem działania niepożądanego do stopnia ≤1.	
	Pierwsze wystąpienie	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy do 50 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o 25% (1800 mg/m ² pc.).
	Drugie wystąpienie	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy do 43 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o dodatkowe 25% (1350 mg/m ² pc.).
	Trzecie wystąpienie	Przerwać leczenie.
Reakcja anafilaktyczna	Pierwsze wystąpienie	Przerwać leczenie.

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

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

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

Stopień toksyczności (wartość) w oparciu o kryteria NCI CTCAE wer. 4.0¹	Modyfikacja dawkowania ONIVYDE/5-FU (u pacjentów niehomozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28)	
Toksyczność hematologiczna		
<u>Neutropenia</u>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed osiągnięciem bezwzględnej liczby neutrofilii na poziomie ≥1500 komórek /mm ³ .	
Stopień 3 lub stopień 4 (< 1000/mm³) lub <u>gorączka neutropeniczna</u>	Pierwsze wystąpienie	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE do 50 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o 25% (1800 mg/m ² pc.).
	Drugie wystąpienie	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE do 43 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o dodatkowe 25% (1350 mg/m ² pc.).
	Trzecie wystąpienie	Przerwać leczenie.

<u>Małopłytkowość</u>	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed osiągnięciem liczby płytek na poziomie $\geq 100\ 000$ płytek krwi/mm ³ . Modyfikacje dawek w przypadku leukopenii i małopłytkowości oparte są na stopniu toksyczności według NCI CTCAE i są takie same jak zalecane powyżej w przypadku neutropenii.
<u>Leukopenia</u>	
Toksyczność niehematologiczna²	

- ¹ NCI CTCAE ver. 4.0 — wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych według *National Cancer Institute* (NCI), wersja 4.0.
- ² Z wyłączeniem astenii i jadłowstrętu; astenia i jadłowstręt stopnia 3. nie wymagają modyfikacji dawki.
- ³ W przypadku zwiększenia dawki produktu ONIVYDE pegylowany liposomowy do 70 mg/m² pc. tolerowanej w kolejnych cyklach leczenia, modyfikacji zalecanej dawki należy dokonać zgodnie z tabelą 1.

Szczególne grupy pacjentów:

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono oddzielnego badania produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Modyfikacja dawki nie jest zalecana u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr <30 ml/min).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

ONIVYDE pegylowany liposomowy jest cytotoksycznym produktem leczniczym. Podczas przygotowywania produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy lub podawania go zaleca się stosowanie rękawic, okularów i odzieży ochronnej. Kobiety z personelu będące w ciąży nie powinny przygotowywać i (lub) podawać produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy.

PRZECIWWSKAZANIA:

- Stwierdzona ciężka nadwrażliwość na irynotekan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Karmienie piersią

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:

Ogólne

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

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

U ograniczonej liczby osób leczonych wcześniej irynotekaniem nieliposomowym nie wykazano korzystnego

wpływu produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy.

Mielosupresja/neutropenia

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

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

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

W porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej, u pacjentów rasy żółtej istnieje podwyższone ryzyko ciężkiej neutropenii i gorączki neutropenicznej po zastosowaniu terapii produktami leczniczymi ONIVYDE pegylowany liposomowy + 5-FU/LV.

Działania immunosupresyjne i szczepionki

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

Interakcje z silnymi induktorami CYP3A4

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

Interakcje z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub silnymi inhibitorami UGT1A1

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

Produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy nie należy podawać z silnymi

inhibitorami UGT1A (np. atazanawirem, gemfibrozylem, indynawirem, regorafenibem), z wyjątkiem przypadków braku innych możliwości terapeutycznych.

Biegunka

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

O ile nie istnieją przeciwwskazania, u pacjentów z wczesną biegunką należy rozważyć profilaktyczne lub terapeutyczne użycie atropiny. Pacjentów należy poinformować o ryzyku opóźnionej biegunki mogącej mieć skutki wyniszczające lub, w rzadkich przypadkach, zagrażające życiu w związku z faktem, że utrzymujący się rzadki lub wodnisty stolec może prowadzić do odwodnienia, zaburzenia równowagi elektrolitowej, zapalenia okrężnicy, owrzodzenia przewodu pokarmowego, zakażenia lub posocznicy. Gdy tylko wystąpi pierwszy płynny stolec, pacjent powinien zacząć pić duże ilości napojów zawierających elektrolity. Pacjenci powinni dysponować loperamidem (lub produktem równoważnym) w celu ewentualnego rozpoczęcia leczenia późnej biegunki. Leczenie loperamidem należy włączyć przy pierwszym wystąpieniu słabo zwartego lub luźnego stolca albo też przy pierwszym wystąpieniu częstszego niż zwykle oddawania stolca. Loperamid należy stosować do momentu aż upłynie co najmniej 12 godzin bez biegunki.

W przypadku utrzymywania się biegunki u pacjenta leczonego loperamidem przez okres dłuższy niż 24 godziny należy rozważyć dodanie wspomagających antybiotyków doustnych (np. fluorochinolonu przez 7 dni). Loperamidu nie wolno stosować przez czas dłuższy niż kolejne 48 godzin z uwagi na ryzyko wystąpienia porażennej niedrożności jelita. W przypadku utrzymywania się biegunki przez dłużej niż 48 godzin należy przerwać podawanie loperamidu, rozpocząć monitorowanie i uzupełnianie elektrolitów oraz kontynuować wspomagającą antybiotykoterapię aż do ustąpienia objawów towarzyszących. Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii produktem leczniczym ONIVYDE pegylowany liposomowy przed zmniejszeniem biegunki do stopnia ≤ 1 . (2–3 stolce na dobę więcej niż przed leczeniem). Produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy nie wolno podawać pacjentom z niedrożnością jelita i przewlekłym zapaleniem jelit aż do ich ustąpienia.

Po wystąpieniu biegunki stopnia 3. lub 4. należy zmniejszyć kolejną dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy.

Reakcje cholinergiczne

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

Ostre reakcje na infuzję i reakcje powiązane

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

Po operacji Whipple'a

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

Zaburzenia naczyniowe

Stosowanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy było związane z incydentami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zator tętnicy płucnej, zakrzepica żylna oraz zakrzepica zatorowa tętnic.

Należy przeprowadzić dokładny wywiad lekarski w celu zidentyfikowania pacjentów z różnymi czynnikami ryzyka występującymi dodatkowo oprócz istniejącego nowotworu. Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zalecić niezwłoczne skontaktowanie się z lekarzem lub pielęgniarką w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek objawu przedmiotowego lub podmiotowego.

Toksyczność płucna

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności nerek.

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

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę produktów leczniczych ONIVYDE pegylowany liposomowy + 5-FU/LV u 5 z 8 pacjentów z niedowagą wystąpiły reakcje niepożądane stopnia 3. lub 4., przeważnie mielosupresja, natomiast u 7 na 8 pacjentów była konieczna modyfikacja dawki, np. opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania leku. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy u pacjentów z wskaźnikiem masy ciała <18,5 kg/m² pc.

Substancje pomocnicze

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

INTERAKCJE*:

Ostrzeżenia: U pacjentów otrzymujących równocześnie irynotekan nieliposomowy oraz indukujące enzym CYP3A4 leki przeciwdrgawkowe występuje znacząco mniejsza ekspozycja na irynotekan.

Równoległe podawanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy z silnymi inhibitorami CYP3A4 oraz inhibitorami UGT1A1 (np. atazanawirem, gemfibrozylem, indynawirem) może zwiększać ustrojową ekspozycję na produkt leczniczy ONIVYDE pegylowany liposomowy.

PLODNOŚĆ*

WPLYW NA CIAŻĘ*: produkt nie jest niezalecany

KARMIENIE PIERSIĄ*: produkt przeciwwskazany

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

WPLYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN*:

Pacjenci powinni zachować ostrożność

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Poniższe działania niepożądane, uznane za potencjalnie lub prawdopodobnie związane z produktem leczniczym ONIVYDE pegylowany liposomowy, stwierdzono u 264 pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami, z czego 147 otrzymywało produkt leczniczy ONIVYDE pegylowany liposomowy w monoterapii (100 mg/m² pc.), natomiast 117 otrzymywało produkt leczniczy ONIVYDE pegylowany liposomowy (70 mg/m² pc.) w połączeniu z 5-FU/LV.

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA*	Częstość występowania działania niepożądanego**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Często:</i> wstrząs septyczny, posocznica, zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, zapalenie żołądka i jelit, kandydoza jamy ustnej <i>Niezbyt często:</i> posocznica w następstwie zakażenia dróg żółciowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Bardzo często:</i> neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość <i>Często:</i> limfopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Niezbyt często:</i> nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Bardzo często:</i> hipokaliemia, hipomagnezemia, odwodnienie, utrata apetytu <i>Często:</i> hipoglikemia, hiponatremia, hipofosfatemia

Zaburzenia psychiczne	<u>Często</u> : bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> : zawroty głowy <u>Często</u> : zespół cholinergiczny, zaburzenia smaku
Zaburzenia serca	<u>Często</u> : niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> : zator płucny, zator, zakrzepica żył głębokich <u>Niezbyt często</u> : zakrzepica
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Często</u> : duszność, dysfonia <u>Niezbyt często</u> : niedotlenienie
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> : biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej <u>Często</u> : zapalenie okrężnicy, hemoroidy <u>Niezbyt często</u> : zapalenie przełyku, zapalenie odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> : hypoalbuminemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> : łysienie <u>Niezbyt często</u> : wysypka plamisto-grudkowa, zmiana zabarwienia paznokci
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u> : ostra niewydolność nerek

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

* MedDRA, wersja 14.1.

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

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniu klinicznym NAPOLI-1 zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Mielosupresja

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

Neutropenia/leukopenia

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

Małopłytkowość

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

Niedokrwistość

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

Ostra niewydolność nerek

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

Biegunka i powiązane działania niepożądane

Biegunka jest bardzo częstym działaniem niepożądanym, prowadzącym do zapalenia okrężnicy, niedrożności jelit, zapalenia żołądka i jelit, zmęczenia, odwodnienia, utraty masy ciała, toksycznego działania na nerki, hiponatremii i hipokaliemii. Stwierdzono zaburzenia czynności nerek i ostrą niewydolność nerek, zazwyczaj u pacjentów, u których doszło do zmniejszenia objętości płynów w wyniku nasilonych wymiotów i (lub) biegunki. W badaniu klinicznym biegunka stopnia 3. lub stopnia 4. wystąpiła u 15 ze 117 pacjentów (12,8%) przyjmujących produkty lecznicze ONIVYDE pegylowany liposomowy + 5-FU/LV. W przypadku pacjentów, u których wystąpiła późna biegunka, mediana czasu do

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

Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy w przypadku biegunki stopnia 2.–4. i rozpocząć leczenie biegunki. Po uzyskaniu poprawy do stopnia 1. biegunki wznowić podawanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy w zmniejszonej dawce.

Reakcje związane z infuzją

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

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci rasy żółtej

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci po wcześniejszej operacji Whipple'a

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

Pacjenci z allelem UGT1A1

Osoby o genotypie homozygotycznym 7/7 pod względem allelu UGT1A1*28 są bardziej zagrożone neutropenią wskutek podawania irynotekanu nieliposomowego. W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę produktów leczniczych ONIVYDE pegylowany liposomowy + 5-FU/LV częstość występowania neutropenii \geq stopnia 3. u tych pacjentów [2 z 7 (28,6%)] była podobna jak u pacjentów niehomozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28, którzy otrzymali dawkę początkową produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy wynoszącą 70 mg/m² pc. [30 z 110 (27,3%)].

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl, ndl@urpl.gov.pl

PRZEDAWKOWANIE*. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE*:

Substancją czynną produktu leczniczego ONIVYDE pegylowany liposomowy jest irynotekan (inhibitor topoizomerazy I) otoczony lipidowym dwuwarstwowym pęcherzykiem lub liposomem. Irynotekan jest pochodną kamptotecyny. Kamptotecyny działają jako wybiórcze inhibitory topoizomerazy I, enzymu biorącego udział w replikacji DNA. Irynotekan i jego aktywny metabolit SN-38 wiążą się odwracalnie z kompleksem topoizomeraza I–DNA i powodują zmiany jednoniciowego DNA, które blokują widełki replikacji DNA oraz odpowiadają za cytotoksyczność. Irynotekan jest metabolizowany przez karboksyoesterazę do SN-38. W porównaniu z irynotekaniem SN-38 wykazuje około 1000-krotnie silniejsze działanie jako inhibitor topoizomerazy I wyizolowanej z ludzkich i szczurzych linii komórek nowotworowych.

OPAKOWANIE*:

Fiolka szklana typu I z szarym korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem z kapslem typu flip-off, zawierająca 10 ml koncentratu. Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francja

POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1130/001

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania .

Adres korespondencyjny: Servier Polska Sp. z o.o., 01-248 Warszawa, ul. Jana Kazimierza 10, tel. (22) 594 90 00, fax (22) 594 90 10. Internet: www.servier.pl, e-mail: info@pl.netgrs.com. 10.08.2020)

**Pełna informacja zawarta jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego*