

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sa 10 ml koncentrata sadrži 43 mg bezvodne slobodne baze irinotekana (u obliku irinotekansaharozasulfata u pegiliranoj liposomskoj formulaciji).

Jedan ml koncentrata sadrži 4,3 mg bezvodne slobodne baze irinotekana (u obliku irinotekansaharozasulfata u pegiliranoj liposomskoj formulaciji).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml koncentrata sadržava 0,144 mmol (3,31 mg) natrija.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za disperziju za infuziju.
Bijela do blago žuta neprozirna izotonična liposomalna disperzija.
Koncentrat ima pH od 7,2 i osmolalnost od 295 mosm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ONIVYDE pegylated liposomal indiciran je:
- u kombinaciji s oksaliplatinom, 5-fluorouracilom (5-FU) i leukovorinom (LV) za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastatskim adenokarcinomom gušterače,
- u kombinaciji s 5-FU i LV-om, za liječenje metastatskog adenokarcinoma gušterače, u odraslih bolesnika čija je bolest progredirala nakon terapije temeljene na gemcitabinu.

4.2 Doziranje i način primjene

ONIVYDE pegylated liposomal smiju propisivati i primjenjivati bolesnicima samo zdravstveni radnici s iskustvom u primjeni terapija protiv raka.

ONIVYDE pegylated liposomal nije ekvivalentan neliposomalnim formulacijama irinotekana te se ne smiju međusobno zamjenjivati.

Doziranje

ONIVYDE pegylated liposomal ne smije se primjenjivati u monoterapiji, a primjenu treba nastaviti do progresije bolesti ili dok ga bolesnik više ne podnosi.

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s oksaliplatinom, 5-fluorouracilom i leukovorinom:

ONIVYDE pegylated liposomal, oksaliplatin, LV i 5-FU treba primjenjivati sekvencijski. Preporučena doza lijeka ONIVYDE pegylated liposomal je 50 mg/m² intravenski tijekom 90 minuta, nakon čega slijedi oksaliplatin 60 mg/m² intravenski tijekom 120 minuta, LV 400 mg/m² intravenski

tijekom 30 minuta, a potom 5-FU 2400 mg/m² intravenski tijekom 46 sati. Taj se režim primjenjuje svaka 2 tjedna.

Primjena oksaliplatina može se obustaviti ako ga bolesnik dobro ne podnosi, a liječenje nastaviti kombinacijom lijeka ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

Preporučena početna doza lijeka ONIVYDE pegylated liposomal za bolesnike za koje je poznato da su homozigoti za alel UGT1A1*28 nepromijenjena je te i dalje iznosi 50 mg/m² intravenski tijekom 90 minuta (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s 5-fluorouracilom i leukovorinom:

ONIVYDE pegylated liposomal, leukovorin i 5-fluorouracil treba primjenjivati sekvencijalno. Preporučena doza i režim liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal je 70 mg/m² intravenski tijekom 90 minuta, nakon čega slijedi LV 400 mg/m² intravenski tijekom 30 minuta, a potom 5-FU 2400 mg/m² intravenski tijekom 46 sati, primijenjeno svaka 2 tjedna.

Za bolesnike za koje je poznato da su homozigoti za alel UGT1A1*28 potrebno je razmotriti smanjenu početnu dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal od 50 mg/m² (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Ako se lijek podnosi, u kasnijim ciklusima potrebno je razmotriti povećanje doze lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 70 mg/m².

Premedikacija

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

Prilagodba doziranja

Sve modifikacije doze treba temeljiti na najgoroj prethodnoj toksičnosti. Dozu LV-a nije potrebno prilagođavati.

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s oksaliplatinom, 5-fluorouracilom i leukovorinom:

Tablica 1: Preporučene modifikacije doze za ONIVYDE pegylated liposomal + oksaliplatin/5-FU/LV

| <i>Stupanj toksičnosti (vrijednost) prema NCI CTCAE[†]</i> | <i>Prilagodbe lijeka ONIVYDE pegylated liposomal/oksalipatina/5-FU</i> | |
|--|---|--|
| Hematološke toksičnosti | | |
| <u>Neutropenija</u> | Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok apsolutni broj neutrofila nije ≥ 2000 stanica/mm ³ ($2 \times 10^9/l$). | |
| <i>Stupanj 3 ili stupanj 4 (< 1000 stanica/mm³) ili neutropenijska vrućica</i> | Prvi nastup | Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 80% početne doze Smanjiti dozu oksaliplatina i 5-FU za 20% |
| | Drugi nastup | Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 65% početne doze Smanjiti dozu oksaliplatina i 5-FU za dodatnih 15% |
| | Treći nastup | Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 50% početne doze Smanjiti dozu oksaliplatina i 5-FU za dodatnih 15% |
| | Četvrti nastup | Prekinuti liječenje |

| | | |
|--|---|--|
| <i>Stupanj toksičnosti (vrijednost) prema NCI CTCAE†</i> | <i>Prilagodbe lijeka ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatina/5-FU</i> | |
| <u>Trombocitopenija</u> <u>Leukopenija</u> | Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok broj trombocita nije $\geq 100\,000$ trombocita/mm ³ ($100 \times 10^9/l$). Modifikacije doze za leukopeniju i trombocitopeniju temelje se na ocjenjivanju stupnja toksičnosti prema NCI CTCAE kriterijima i iste su kao gore navedene preporuke za neutropeniju. | |
| <i>Nehematološke toksičnosti‡</i> | | |
| <u>Proljev</u> | Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok se proljev ne povuče na stupanj ≤ 1 (2-3 stolice/dan više od učestalosti prije liječenja). | |
| <i>Stupanj 2</i> | Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok se proljev ne povuče na stupanj ≤ 1 (2-3 stolice/dan više od učestalosti prije liječenja). | |
| <i>Stupanj 3 ili 4</i> | <i>Prvi nastup</i> | Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 80% početne doze Smanjiti dozu oksaliplatina i 5-FU za 20% |
| | <i>Drugi nastup</i> | Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 65% početne doze Smanjiti dozu oksaliplatina i 5-FU za dodatnih 15% |
| | <i>Treći nastup</i> | Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 50% početne doze Smanjiti dozu oksaliplatina i 5-FU za dodatnih 15% |
| | <i>Četvrti nastup</i> | Prekinuti liječenje |
| <u>Sve druge toksičnosti*</u> <i>Stupanj 3 ili 4</i> | <i>Prvi nastup</i> | Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 80% početne doze Smanjiti dozu oksaliplatina i 5-FU za 20% |
| | <i>Drugi nastup</i> | Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 65% početne doze Smanjiti dozu oksaliplatina i 5-FU za dodatnih 15% |
| | <i>Treći nastup</i> | Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 50% početne doze Smanjiti dozu oksaliplatina i 5-FU za dodatnih 15% |
| | <i>Četvrti nastup</i> | Prekinuti liječenje |
| <i>Mučnina i povraćanje stupnja ≥ 3</i> | Smanjiti dozu samo ako nastupe unatoč optimalnoj antiemetskoj terapiji. | |
| <u>Sindrom šaka-stopalo</u> <i>Stupanj 3 ili 4</i> | <i>Prvi nastup</i> | Prekinuti liječenje |
| <u>Neurocerebelarna toksičnost bilo kojeg stupnja ili kardiotoksičnost stupnja ≥ 2</u> | <i>Prvi nastup</i> | Prekinuti liječenje |
| <u>Anafilaktička reakcija</u> | <i>Prvi nastup</i> | Prekinuti liječenje |
| <u>Intersticijska bolest pluća</u> | <i>Prvi nastup</i> | Prekinuti liječenje |

* Isključuje asteniju i anoreksiju;

† NCI CTCAE = Zajednički kriteriji terminologije za nuspojave Nacionalnog instituta za rak, važeća verzija (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Bolesnici za koje je poznato da su homozigoti za UGT1A1*28 trebaju započeti liječenje lijekom ONIVYDE pegylated liposomal u istoj dozi te za njih vrijede isti kriteriji za smanjenje doze.

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s 5-fluorouracilom i leukovorinom:

Za bolesnike koji započinju liječenje dozom od 50 mg/m² lijeka 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. Bolesnici kojima je potrebno daljnje smanjenje doze trebaju prekinuti liječenje.

Bolesnicima za koje je poznato da su homozigoti za UGT1A1*28 i nemaju toksičnosti povezane s lijekom tijekom prvog ciklusa liječenja (smanjena doza od 50 mg/m²) doza lijeka ONIVYDE pegylated liposomal može se povećati do ukupne doze od 70 mg/m² u narednim ciklusima temeljeno na podnošljivosti pojedinog bolesnika.

Tablica 2: Preporučene modifikacije doze za ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV za toksičnosti stupnja 3-4 u bolesnika koji nisu homozigoti za UGT1A1*28

| <i>Stupanj toksičnosti (vrijednost) prema NCI CTCAE¹</i> | Prilagodba lijeka ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (za bolesnike koji nisu homozigoti za UGT1A1*28) | |
|---|--|--|
| Hematološke toksičnosti | | |
| <u>Neutropenija</u> | Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok apsolutni broj neutrofila nije ≥ 1500 stanica/mm ³ | |
| <u>Stupanj 3 ili stupanj 4 (< 1000 stanica/mm³) ili neutropenijska vrućica</u> | <i>Prvi nastup</i> | Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m ² Smanjiti dozu 5-FU za 25% (1800 mg/m ²). |
| | <i>Drugi nastup</i> | Smanjiti dozu ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² Smanjiti dozu 5-FU za dodatnih 25% (1350 mg/m ²). |
| | <i>Treći nastup</i> | Prekinuti liječenje |
| <u>Trombocitopenija</u> <u>Leukopenija</u> | Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok broj trombocita nije $\geq 100\ 000$ trombocita/mm ³ Modifikacije doze za leukopeniju i trombocitopeniju temelje se na ocjenjivanju stupnja toksičnosti prema NCI CTCAE kriterijima i iste su kao gore navedene preporuke za neutropeniju. | |
| Nehematološke toksičnosti² | | |
| <u>Proljev</u> | Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok se proljev ne povuče na stupanj ≤ 1 (2-3 stolice/dan više od učestalosti prije liječenja). | |
| <i>Stupanj 2</i> | Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok se proljev ne povuče na stupanj ≤ 1 (2-3 stolice/dan više od učestalosti prije liječenja). | |

| Stupanj toksičnosti (vrijednost) prema NCI CTCAE¹ | Prilagodba lijeka ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (za bolesnike koji nisu homozigoti za UGT1A1*28) | |
|--|--|--|
| Stupanj 3 ili 4 | Prvi nastup | Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m ² Smanjiti dozu 5-FU za 25% (1800 mg/m ²) |
| | Drugi nastup | Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² Smanjiti dozu 5-FU za dodatnih 25% (1350 mg/m ²) |
| | Treći nastup | Prekinuti liječenje |
| <u>Mučnina/povraćanje</u> | Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok se mučnina/povraćanje ne povuče na stupanj ≤ 1 ili na prvobitno stanje | |
| Stupanj 3 ili 4 (unatoč antiemetskoj terapiji) | Prvi nastup | Optimizirati antiemetsku terapiju Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m ² |
| | Drugi nastup | Optimizirati antiemetsku terapiju Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² |
| | Treći nastup | Prekinuti liječenje |
| <u>Hepatičke, renalne, respiratorne ili druge² toksičnosti</u> Stupanj 3 ili 4 | Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok se nuspojava ne povuče na stupanj ≤ 1 | |
| | Prvi nastup | Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m ² Smanjiti dozu 5-FU za 25% (1800 mg/m ²) |
| | Drugi nastup | Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² Smanjiti dozu 5-FU za dodatnih 25% (1350 mg/m ²) |
| Treći nastup | Prekinuti liječenje | |
| Anafilaktička reakcija | Prvi nastup | Prekinuti liječenje |
| Intersticijska bolest pluća | Prvi nastup | Prekinuti liječenje |

¹ NCI CTCAE = Zajednički kriteriji terminologije za nuspojave Nacionalnog instituta za rak, važeća verzija

² Isključuje asteniju i anoreksiju; za asteniju i anoreksiju stupnja 3 nije potrebna prilagodba doze.

Tablica 3: Preporučene modifikacije doze za ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV za toksičnosti stupnja 3-4 u bolesnika koji su homozigoti za UGT1A1*28

| Stupanj toksičnosti (vrijednost) prema NCI CTCAE¹ | Prilagodba lijeka ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (za bolesnike koji su homozigoti za UGT1A1*28) bez prethodnog povećanja³ na 70 mg/m²) | |
|---|--|--|
| Nuspojave² stupnja 3 ili 4 | Novi ciklus liječenja ne smije se započinjati sve dok se nuspojava ne povuče na stupanj ≤ 1 | |
| | Prvi nastup | Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² Modifikacija doze 5-FU prema Tablici 2 |
| | Drugi nastup | Smanjiti dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 35 mg/m ² Modifikacija doze 5-FU prema Tablici 2 |
| | Treći nastup | Prekinuti liječenje |
| Anafilaktička reakcija | Prvi nastup | Prekinuti liječenje |
| Intersticijska bolest pluća | Prvi nastup | Prekinuti liječenje |

¹ NCI CTCAE = Zajednički kriteriji terminologije za nuspojave Nacionalnog instituta za rak, važeća verzija

² Isključuje asteniju i anoreksiju; za asteniju i anoreksiju stupnja 3 nije potrebna prilagodba doze.

³ U slučaju povećanja doze lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na 70 mg/m² ako se podnosi u sljedećim ciklusima, preporučene izmjene doze trebaju slijediti Tablicu 2.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

S lijekom ONIVYDE pegylated liposomal nisu provedena posebna ispitivanja kod oštećenja funkcije jetre. Primjenu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal treba izbjegavati u bolesnika s razinom bilirubina > 2,0 mg/dl ili vrijednostima 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 (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

S lijekom ONIVYDE pegylated liposomal nisu provedena posebna ispitivanja kod oštećenja funkcije bubrega. Prilagodba doze ne preporučuje u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Ne preporučuje se primjena lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr <30 ml/min).

Starije osobe

Četrdeset i devet posto (49,6%) bolesnika u ispitivanju NAPOLI-3 te 41% bolesnika u ispitivanju NAPOLI-1 koji su liječeni lijekom ONIVYDE pegylated liposomal bilo je u dobi ≥ 65 godina. Prilagodba doze se ne preporučuje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u djece i adolescenata u dobi ≤ 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

ONIVYDE pegylated liposomal je namijenjen za intravensku primjenu. Koncentrat se mora razrijediti prije primjene i dati kao jedna intravenska infuzija tijekom 90 minuta. Za dodatne detalje, vidjeti dio 6.6.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

ONIVYDE pegylated liposomal je citotoksičan lijek. Pri rukovanju i primjeni lijeka ONIVYDE pegylated liposomal preporučuje se uporaba rukavica, naočala i zaštitne odjeće. Trudno osoblje ne smije rukovati lijekom ONIVYDE pegylated liposomal.

4.3 Kontraindikacije

Anamneza teške preosjetljivosti na irinotekan ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

ONIVYDE pegylated liposomal je liposomalna formulacija irinotekana s različitim farmakokinetičkim svojstvima u usporedbi s neliposomalnim irinotekanom. Koncentracija i jačina doze razlikuju se od neliposomalnih irinotekana.

ONIVYDE pegylated liposomal nije ekvivalentan drugim neliposomalnim formulacijama irinotekana te se ne smiju međusobno zamjenjivati.

U ograničenog broja bolesnika koji su prethodno bili izloženi neliposomalnom irinotekanu, nije ustanovljena korist lijeka ONIVYDE pegylated liposomal.

Mijelosupresija/neutropenija

Tijekom liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal preporučuje se praćenje kompletne krvne slike. Bolesnici moraju biti svjesni rizika od pojave neutropenije i značaja vrućice. Febrilna neutropenija (tjelesna temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ i broj neutrofila ≤ 1000 stanica/ mm^3) mora se hitno liječiti u bolnici intravenskim antibioticima širokog spektra. U bolesnika s metastatskim adenokarcinomom gušterače koji su liječeni lijekom ONIVYDE pegylated liposomal zabilježena je sepsa s neutropenijskom vrućicom te posljedičnim septičkim šokom sa smrtnim ishodom.

Kod bolesnika koji su imali teške hematološke događaje preporučuje se smanjenje doze ili prekid liječenja (vidjeti dio 4.2). Bolesnici s teškim zatajenjem koštane srži ne smiju se liječiti lijekom ONIVYDE pegylated liposomal.

Anamneza prethodnog zračenja abdomena povećava rizik od teške neutropenije i febrilne neutropenije nakon liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal. Kod bolesnika s anamnezom zračenja abdomena preporučuje se pomno praćenje krvne slike, a potrebno je razmotriti i primjenu mijeloidnih faktora rasta. Potreban je oprez u bolesnika koji primaju ONIVYDE pegylated liposomal istovremeno sa zračenjem.

Bolesnici s nedostatnom glukuronidacijom bilirubina, kao što su oni s Gilbertovim sindromom, mogu biti izloženi većem riziku od mijelosupresije tijekom liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal.

Imunosupresivni učinci i cjepiva

Primjena živih ili živih atenuiranih cjepiva u bolesnika imunokompromitiranih kemoterapeutičkim, uključujući ONIVYDE pegylated liposomal, mogla bi rezultirati ozbiljnim ili fatalnim infekcijama; stoga se cijepljenje živim cjepivima mora izbjegavati. Mrtva ili inaktivirana cjepiva mogu se primjenjivati; međutim, odgovor na ta cjepiva može biti oslabljen.

Interakcije sa snažnim induktorima CYP3A4

ONIVYDE pegylated liposomal se ne smije primjenjivati sa snažnim induktorima enzima CYP3A4 kao što su antikonvulzivi (fenitoin, fenobarbital ili karbamazepin), rifampicin, rifabutin i

gospina trava osim ako ne postoje terapijske alternative. Odgovarajuća početna doza za bolesnike koji primaju te antikonvulzive ili druge snažne induktore nije definirana. Potrebno je razmotriti zamjenu terapijama koje ne induciraju enzim najmanje 2 tjedna prije započinjanja terapije lijekom ONIVYDE pegylated liposomal (vidjeti dio 4.5).

Interakcije sa snažnim inhibitorima CYP3A4 ili snažnim inhibitorima UGT1A1

ONIVYDE pegylated liposomal se ne smije primjenjivati sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. sok od grejpa, klaritromicin, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, vorikonazol). Primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 treba prekinuti najmanje 1 tjedan prije započinjanja terapije lijekom ONIVYDE pegylated liposomal. ONIVYDE pegylated liposomal se ne smije primjenjivati sa snažnim inhibitorima UGT1A (npr. atazanavir, gemfibrozil, indinavir) osim ako ne postoje terapijske alternative.

Proljev

ONIVYDE pegylated liposomal može uzrokovati težak i po život opasan proljev. ONIVYDE pegylated liposomal ne smije se primijeniti bolesnicima s opstrukcijom crijeva i kroničnom upalnom bolešću crijeva.

Proljev se može pojaviti rano (pojava ≤ 24 nakon započinjanja primjene lijeka ONIVYDE pegylated liposomal) ili kasno (> 24 sata) (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika koji su imali rani proljev ili kolinergičke simptome potrebno je uzeti u obzir profilaktičko ili terapijsko liječenje atropinom, osim u slučaju kad je kontraindicirano. Bolesnike treba upozoriti na rizik od kasne pojave proljeva koji može biti iscrpljujući i, u rijetkim slučajevima, opasan 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 tekuća stolica, bolesnik treba početi piti veće količine pića koja sadrže elektrolite. Bolesnicima treba biti lako dostupan loperamid (ili ekvivalent) za početak liječenja kasnog proljeva. Primjenu loperamida treba započeti pri prvoj pojavi slabo formirane ili mekane stolice ili na najraniji nastup pražnjenja crijeva češći nego što je normalno (najviše 16 mg/dan). Loperamid treba davati sve dok bolesnik ne bude bez proljeva najmanje 12 sati. Kako bi se izbjegao težak proljev, potrebno je prekinuti unos svih proizvoda koji sadrže laktozu, održavati hidraciju i jesti hranu s niskim udjelom masti.

Ako proljev ustraje dok je bolesnik na loperamidu dulje od 24 sata, potrebno je razmotriti dodavanje oralnog antibiotika (npr. fluorokinolon tijekom 7 dana). Loperamid se ne smije koristiti dulje od 48 uzastopnih sati zbog rizika od paralitičkog ileusa. Ako proljev potraje dulje od 48 sati, prekinite primjenu loperamida, pratite i nadomjestite elektrolite iz tekućine te nastavite s antibiotskom potporom dok se prateći simptomi ne povuku.

Novi ciklus liječenja ne smije se započeti sve dok se proljev ne povuče na stupanj ≤ 1 (2-3 stolice/dan više od učestalosti prije liječenja).

Nakon proljeva stupnja 3 ili 4, sljedeće doze lijeka ONIVYDE pegylated liposomal treba smanjiti (vidjeti dio 4.2).

Kolinergičke reakcije

Rani nastup proljeva može biti popraćen kolinergičkim simptomima kao što su rinitis, povećana salivacija, navale crvenila, dijaforeza, bradikardija, mioza i hiperperistaltika. U slučaju kolinergičkih simptoma potrebno je primijeniti atropin.

Reakcije preosjetljivosti, uključujući akutne reakcije na infuziju

Reakcije na infuziju koje se prvenstveno sastoje od osipa, urtikarije, periorbitalnog edema ili svrbeža prijavljene su u bolesnika koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal. Novi događaji (svi stupnja 1 ili stupnja 2) pojavili su se općenito rano tijekom liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal, uz samo 2 od 10 bolesnika s događajima nakon pete doze. Mogu se pojaviti reakcije preosjetljivosti, uključujući akutne reakcije na infuziju, anafilaktičku/anafilaktoidnu reakciju i

angioedem. Primjenu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal treba prekinuti u slučaju teških reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.2).

Prethodni Whippleov postupak

Bolesnici s anamnezom Whippleovog postupka izloženi su većem riziku od ozbiljnih infekcija nakon liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji sa 5-FU i leukovorinom. Bolesnike je potrebno pratiti radi znakova infekcije.

Krvožilni poremećaji

Primjena lijeka ONIVYDE pegylated liposomal povezana je s tromboembolijskim događajima kao što su plućna embolija, venska tromboza i arterijska tromboembolija. Potrebno je uzeti detaljnu anamnezu kako bi se otkrili bolesnici koji, uz podležeću neoplazmu, imaju višestruke faktore rizika. Bolesnike treba upoznati sa znakovima i simptomima tromboembolije te ih je potrebno savjetovati da se u slučaju pojave bilo kojeg od navedenih znakova i simptoma odmah jave svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Plućna toksičnost

Događaji nalik na intersticijsku bolest pluća (IBP) koji su doveli do smrtnih slučajeva zabilježeni su u bolesnika koji su primali neliposomalni irinotekan. U ispitivanju NAPOLI-3 pneumonitis je prijavljen u 0,3% bolesnika koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s oksaliplatinom i 5-FU/LV. Čimbenici rizika uključuju postojeću bolest pluća, primjenu pneumotoksičnih lijekova, faktora stimulacije kolonija ili prethodno primanje terapije zračenjem. Bolesnike s čimbenicima rizika potrebno je pomno pratiti radi respiratornih simptoma prije i tijekom liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal. Kod malog postotka bolesnika uključenih u kliničko ispitivanje s irinotekanom na rendgenu prsnog koša uočen je retikulonodularni oblik. Nova ili progresivna dispneja, kašalj i vrućica trebaju potaknuti prekid liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal do dijagnostičke procjene. Primjenu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal treba prekinuti u bolesnika s potvrđenom dijagnozom IBP-a (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s hiperbilirubinemijom imali su veće koncentracije ukupnog metabolita SN-38 (vidjeti dio 5.2), a time je povećan rizik od neutropenije. U bolesnika s ukupnim bilirubinom od 1,0-2,0 mg/dl potrebno je provesti redovito praćenje kompletne krvne slike. Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem jetre (bilirubin >2 puta veći od gornje granice normalne vrijednosti [GGN]; transaminaze >5 puta veće od GGN). Opzreb je potreban kada se ONIVYDE pegylated liposomal daje u kombinaciji s drugim hepatotoksičnim lijekovima, naročito u bolesnika s već postojećim oštećenjem funkcije jetre.

Pothranjeni bolesnici (indeks tjelesne mase <18,5 kg/m²)

U ispitivanju NAPOLI-1, 5 od 8 pothranjenih bolesnika imalo je nuspojave stupnja 3 ili 4, uglavnom mijelosupresiju, dok je za 7 od 8 bolesnika bila potrebna modifikacija doze kao što je odgađanje doze, smanjenje doze ili prekid doziranja. Potreban je oprez pri primjeni lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u bolesnika s indeksom tjelesne mase <18,5 kg/m².

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 33,1 mg natrija po bočici, što odgovara 1,65% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Informacije o interakcijama lijekova s lijekom ONIVYDE pegylated liposomal preuzete su iz objavljenih znanstvenih literature za neliposomalni irinotekan.

Interakcije koje utječu na primjenu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal

Snažni induktori CYP3A4

Bolesnici koji istodobno primaju neliposomalni irinotekan i antikonvulzive koji induciraju enzim CYP3A4, fenitoin, fenobarbital ili karbamazepin, imaju znatno smanjenu izloženost irinotekanu (smanjenje AUC za 12% s gospinom travom, 57%-79% s fenitoinom, fenobarbitalom ili karbamazepinom) i metabolitu SN-38 (smanjenje AUC za 42% s gospinom travom, 36%-92% s fenitoinom, fenobarbitalom ili karbamazepinom). Stoga, istodobna primjena lijeka ONIVYDE pegylated liposomal s induktorima CYP3A4 može smanjiti sistemsku izloženost lijeku ONIVYDE pegylated liposomal.

Snažni inhibitori CYP3A4 i inhibitori UGT1A1

Bolesnici koji istodobno primaju neliposomalni irinotekan i ketokonazol, CYP3A4 i UGT1A1 inhibitor, imaju povećanje izloženosti metabolitu SN-38 od 109%. Stoga, istodobna primjena lijeka ONIVYDE pegylated liposomal s drugim inhibitorima CYP3A4 (npr. sok od grejpa, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, vorikonazol) može povećati sistemsku izloženost lijeku ONIVYDE pegylated liposomal. Temeljeno na interakciji neliposomalnog irinotekana i ketokonazola, istodobna primjena lijeka ONIVYDE pegylated liposomal s drugim inhibitorima UGT1A1 (npr. atazanavir, gemfibrozil, indinavir, regorafenib) može također povećati sistemsku izloženost lijeku ONIVYDE pegylated liposomal.

Istodobna primjena ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV ne mijenja farmakokinetiku lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na temelju populacijske farmakokinetičke analize.

Antineoplastični lijekovi (uključujući flucitozin kao predlijek za 5-fluorouracil)

Nuspojave irinotekana, kao što je mijelosupresija, mogu biti pogoršane drugim antineoplastičnim lijekovima koji imaju sličan profil nuspojava.

Nisu poznate interakcije lijeka ONIVYDE pegylated liposomal s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal i 7 mjeseci nakon liječenja. Muškarci trebaju koristiti kondome tijekom liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal i 4 mjeseca nakon liječenja.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u trudnica. ONIVYDE pegylated liposomal može naškoditi fetusu kad se primjenjuje u trudnica, jer je glavni sastojak irinotekan pokazao embriotoksične i teratogene učinke u životinja (vidjeti dio 5.3). Stoga, na temelju rezultata ispitivanja na životinjama i mehanizma djelovanja irinotekana, ONIVYDE pegylated liposomal se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je to krajnje neophodno. Ako se ONIVYDE pegylated liposomal koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom primanja terapije, bolesnicu treba informirati o mogućim opasnostima za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ONIVYDE pegylated liposomal ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Zbog potencijalnih ozbiljnih nuspojava lijeka ONIVYDE pegylated liposomal kod dojenčadi na majčinom mlijeku, lijek ONIVYDE pegylated liposomal je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Bolesnice ne smiju dojeti mjesec dana nakon zadnje doze.

Plodnost

Nema podataka o učinku lijeka ONIVYDE pegylated liposomal na plodnost u ljudi. Pokazalo se da neliposomalni irinotekan uzrokuje atrofiju muških i ženskih reproduktivnih organa nakon višestrukih dnevnih doza u životinja (vidjeti dio 5.3). Prije početka primjene lijeka ONIVYDE pegylated liposomal treba razmisliti o savjetovanju bolesnika o očuvanju spolnih stanica.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ONIVYDE pegylated liposomal umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja bolesnici trebaju biti oprezni kad upravljaju vozilima ili rade sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s oksaliplatinom, 5-fluorouracilom i leukovorinom (NALIRIFOX):

Sljedeće nuspojave povezane s primjenom lijeka ONIVYDE pegylated liposomal zabilježene su u 370 bolesnika liječenih ovim lijekom u kombinaciji s oksaliplatinom/5-FU/LV koji prethodno nisu primali kemoterapiju za metastatski adenokarcinom gušterače.

Najčešće nuspojave (incidencija $\geq 20\%$) bile su proljev, mučnina, povraćanje, smanjen apetit, umor, astenija, neutropenija, smanjen broj neutrofila i anemija. Najčešće teške nuspojave ($\geq 5\%$, stupnja 3 ili 4) bile su proljev, mučnina, povraćanje, smanjen apetit, umor, astenija, neutropenija, smanjen broj neutrofila, anemija i hipokalijemija. Najčešće ozbiljne nuspojave ($\geq 2\%$) bile su proljev, mučnina, povraćanje i dehidracija.

Nuspojave opažene uz ONIVYDE pegylated liposomal koje su dovele do trajnog prekida njegove primjene nastupile su u 9,5% bolesnika, a najčešća nuspojava koja je dovela do prekida liječenja bila je neutropenija.

Smanjenje doze lijeka ONIVYDE pegylated liposomal zbog štetnih događaja (neovisno o ocjeni uzročne povezanosti) provedeno je u 52,4% bolesnika. Najčešći štetni događaji koji su zahtijevali smanjenje doze ($\geq 5\%$) bili su proljev, mučnina, neutropenija i smanjen broj neutrofila.

Primjena lijeka ONIVYDE pegylated liposomal odgođena je zbog štetnih događaja (neovisno o ocjeni uzročne povezanosti) u 1,9% bolesnika, a najčešći štetni događaji koji su zahtijevali privremeni prekid primjene bili su preosjetljivost i reakcije povezane s infuzijom, koji su nastupili u 0,5% bolesnika.

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s 5-fluorouracilom i leukovorinom:

Sljedeće nuspojave povezane s primjenom lijeka ONIVYDE pegylated liposomal zabilježene su u 264 bolesnika s metastatskim adenokarcinomom gušterače liječenih po progresiji bolesti nakon terapije temeljene na gemcitabinu.

Najčešće nuspojave (incidencija $\geq 20\%$) primjene lijeka ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV bile su: proljev, mučnina, povraćanje, smanjen apetit, neutropenija, umor, astenija, anemija, stomatitis i vrućica. Najčešće ozbiljne nuspojave ($\geq 2\%$) terapije lijekom ONIVYDE pegylated liposomal bile su proljev, povraćanje, febrilna neutropenija, mučnina, vrućica, sepsa, dehidracija, septički šok, upala pluća, akutno zatajenje bubrega te trombocitopenija.

Stopa nuspojava koje su vodile trajnom prekidu liječenja bila je 11% u skupini koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Najčešće prijavljivane nuspojave koje su vodile prekidu liječenja bile su infekcija i proljev u skupini koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave opisane u ovom dijelu izvedene su iz podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u promet.

Nuspojave koje se mogu javiti tijekom liječenja lijekom ONIVYDE pegylated liposomal sažete su u nastavku i prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti (Tablica 4). Unutar

svake klase organskog sustava i kategorije učestalosti, nuspojave su navedene prema sve manjoj ozbiljnosti. Kategorije učestalosti nuspojava označene su kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)* i nepoznato (ne može se utvrditi na temelju dostupnih podataka).

Tablica 4: Nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih lijekom ONIVYDE pegylated liposomal

| Klasifikacija organskih sustava Učestalost* | U kombinaciji s oksaliplatinom/5-FU/LV (u ispitivanju NAPOLI-3) | U kombinaciji s 5-FU/LV (u ispitivanju NAPOLI-1 i nakon stavljanja lijeka u promet) |
|--|--|---|
| Infekcije i infestacije | | |
| Često | sepsa, infekcija mokraćnih putova, infekcija kandidom, nazofaringitis | septički šok, sepsa, pneumonija, febrilna neutropenija, gastroenteritis, oralna kandidijaza |
| Manje često | divertikulitis, pneumonija, analni apsces, febrilna infekcija, gastroenteritis, infekcija sluznice, gljivična infekcija usta, infekcija bakterijom <i>Clostridium difficile</i> , konjunktivitis, furunkul, herpes simpleks, laringitis, periodontitis, pustularni osip, sinusitis, infekcija zuba, vulvovaginalna gljivična infekcija | bilijarna sepsa |
| Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) | | |
| Manje često | peritumorski edem | |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | | |
| Vrlo često | anemija, neutropenija, trombocitopenija | neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija |
| Često | febrilna neutropenija, leukopenija, limfopenija | limfopenija |
| Manje često | pancitopenija, hemolitička anemija | |
| Poremećaji imunološkog sustava | | |
| Manje često | preosjetljivost | preosjetljivost |
| Nepoznato | | anafilaktička/anafilaktoidna reakcija, angioedem |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | | |
| Vrlo često | hipokalijemija, smanjen apetit | hipokalijemija, hipomagnezijemija, dehidracija, smanjen apetit |
| Često | dehidracija, hiponatrijemija, hipofosfatemija, hipomagnezijemija, hipoalbuminemija, hipokalcijemija | hipoglikemija, hiponatrijemija, hipofosfatemija |
| Manje često | poremećaj ravnoteže elektrolita, hiperkalcijemija, stanična smrt, hipokloremija, giht, hiperglikemija, hiperkalijemija, nedostatak željeza, neuhranjenost | |
| Psihijatrijski poremećaji | | |
| Često | | nesanica |
| Manje često | nesanica, stanje konfuzije, depresija, neuroza | |
| Poremećaji živčanog sustava | | |
| Vrlo često | periferna neuropatija, disgeuzija, parestezija | omaglica |
| Često | tremor, neurotoksičnost, dizestezija, kolinergički sindrom, glavobolja, omaglica | kolinergički sindrom, disgeuzija |
| Manje često | napadaj, cerebralno krvarenje, cerebralna ishemija, ishemijski moždani udar, anosmija, ageuzija, poremećaj ravnoteže, hipersomnija, hipoestezija, | |

| | | |
|---|---|--|
| | intelektualna onesposobljenost, letargija, poremećaj pamćenja, presinkopa, sinkopa, tranzitorna ishemijska ataka | |
| Poremećaji oka | | |
| Često | zamagljen vid | |
| Manje često | iritacija oka, smanjena oštrina vida | |
| Poremećaji uha i labirinta | | |
| Manje često | vertoglavica | |
| Srčani poremećaji | | |
| Često | tahikardija | hipotenzija |
| Manje često | angina pectoris, akutni infarkt miokarda, palpitacije | |
| Krvožilni poremećaji | | |
| Često | hipotenzija, tromboembolijski događaji | plućna embolija, tromboembolijski događaji |
| Manje često | hipertenzija, periferna hladnoća, hematoma, flebitis | |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | | |
| Često | plućna embolija, štucanje, dispneja, epistaksa | dispneja, disfonija |
| Manje često | orofaringealna bol, kašalj, hiperoksija, upala nosa, atelektaza, disfonija, pneumonitis | hipoksija |
| Poremećaji probavnog sustava | | |
| Vrlo često | proljevanje, mučnina, povraćanje, bol/nelagoda u abdomenu, stomatitis | proljevanje, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, stomatitis |
| Često | kolitis, enterokolitis, konstipacija, suha usta, flatulencija, distenzija abdomena, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest, hemoroidi, disfagija | kolitis, hemoroidi |
| Manje često | gastrointestinalna toksičnost, opstrukcija dvanaesnika, analna inkontinencija, aftozni vried, oralna dizesteziya, bol u ustima, poremećaj jezika, analna fisura, angularni heilitis, dishezija, oralna paresteziya, zubni karijes, eruktacija, poremećaj želuca, gastritis, poremećaj desni, bol u desnim, hematoheziya, hiperesteziya zuba, paralitički ileus, oticanje usana, ulceracije u ustima, spazam jednjaka, bolest periodonta, rektalno krvarenje | ezofagitis, proktitis |
| Poremećaji jetre i žuči | | |
| Često | hiperbilirubinemija | hipoalbuminemija |
| Manje često | kolangitis, toksični hepatitis, kolestaza, jetrena citoliza | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | |
| Vrlo često | alopecija | alopecija |
| Često | suha koža, sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteziye, osip, hiperpigmentacija kože | svrbež |
| Manje često | svrbež, hiperhidroza, bulozni dermatitis, generalizirani ekfolijacijski dermatitis, eritem, toksičnost za nokte, papule, petehije, psorijaza, osjetljiva koža, ekfolijacija kože, kožna lezija, telangiektazija, urtikarija | urtikarija, osip, promjene boje noktiju |
| Nepoznato | | eritem |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | | |

| | | |
|--|--|---|
| Često | mišićna slabost, mialgija, mišićni spazmi | |
| Manje često | artralgija, bol u leđima, bol u kostima, bol u ekstremitetu, poliartritis | |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | |
| Često | akutno oštećenje bubrega | akutno zatajenje bubrega |
| Manje često | oštećenje bubrežne funkcije, zatajenje bubrega, dizurija, proteinurija | |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | | |
| Manje često | vulvovaginalna suhoća | |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | |
| Vrlo često | astenija, upala sluznice | vrućica, periferni edem, upala sluznice, astenija |
| Često | vrućica, edem, zimica | reakcija povezana s infuzijom, edem |
| Manje često | malaksalost, pogoršanje općeg tjelesnog zdravlja, upala, sindrom disfunkcije više organa, bolest nalik gripi, nekardijalna bol u prsištu, aksilarna bol, bol u prsištu, hipotermija, bol, oticanje lica, nepodnošenje temperature, kseroza | |
| Pretrage | | |
| Vrlo često | smanjenje tjelesne težine | smanjenje tjelesne težine |
| Često | povišene vrijednosti transaminaza (ALT i AST), povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze, povišene vrijednosti kreatinina u krvi | povišene vrijednosti bilirubina, povišene vrijednosti transaminaza (ALT i AST), povišen međunarodni normalizirani omjer |
| Manje često | povišen međunarodni normalizirani omjer, snižene vrijednosti ukupnih proteina, smanjen bubrežni klirens kreatinina, produljen QT interval na EKG-u, povećan broj monocita, povišene vrijednosti troponina I | |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | | |
| Često | reakcije povezane s infuzijom | |

* Rijetka pojava, ne može se procijeniti iz ispitivanja NAPOLI-1 zbog male veličine uzorka.

Opis odabranih nuspojava

Mijelosupresija

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s oksaliplatinom, 5-fluorouracilom i leukovorinom:

Događaji sa smrtnim ishodom bili su febrilna neutropenija ili pancitopenija, a svaki od njih nastupio je u 0,3% bolesnika u skupini koja je primala protokol NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s 5-fluorouracilom i leukovorinom:

Mijelosupresija (neutropenija/leukopenija, trombocitopenija i anemija) bila je učestalija u skupini koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala samo 5-FU/LV.

Neutropenija/leukopenija

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s oksaliplatinom, 5-fluorouracilom i leukovorinom:

Leukopenija stupnja 3 ili 4 javila se u 0,8% bolesnika koji su primali protokol NALIRIFOX.

U ispitivanju NAPOLI-3, u kojem se ONIVYDE pegylated liposomal + oksaliplatin/5-FU/LV (NALIRIFOX) uspoređivao s gemcitabinom + nab-paklitakselom (Gem+NabP), sigurnosni su podaci pokazali veću incidenciju prijavljene neutropenije u skupini koja je primala Gem+NabP. Neutropenija stupnja 3 ili 4, smanjen broj neutrofila i febrilna neutropenija zabilježeni su u 14,1%, 9,7% odnosno 1,9% bolesnika koji su primali protokol NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s 5-fluorouracilom i leukovorinom:

Neutropenija/leukopenija je bila najznačajnija hematološka toksičnost. Neutropenija stupnja 3 ili višeg javila se učestalije u bolesnika koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (27,4%) u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo 5-FU/LV (1,5%). Neutropenijska vrućica/sepsa javila se učestalije u skupini bolesnika koji su primali kombinaciju ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV [u 4 bolesnika (3,4%)] u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala samo 5-FU/LV [u 1 bolesnika (0,7%)].

Medijan vremena do pojave najnižih vrijednosti za neutropeniju stupnja ≥ 3 iznosi 23 (raspon: 8 – 104) dana nakon prve doze lijeka ONIVYDE pegylated liposomal.

Trombocitopenija

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s oksaliplatinom, 5-fluorouracilom i leukovorinom:

Trombocitopenija stupnja 3 ili 4 javila se u 0,5% bolesnika koji su primali protokol NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s 5-fluorouracilom i leukovorinom:

Trombocitopenija stupnja 3 ili višeg javila se u 2,6% bolesnika koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV i u 0% bolesnika koji su primali samo 5-FU/LV.

Anemija

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s oksaliplatinom, 5-fluorouracilom i leukovorinom:

Anemija stupnja 3 ili 4 javila se u 7,3% bolesnika koji su primali protokol NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s 5-fluorouracilom i leukovorinom:

Anemija stupnja 3 ili višeg javila se u 10,3% bolesnika koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV i u 6,7% bolesnika koji su primali samo 5-FU/LV.

Akutno zatajenje bubrega

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s oksaliplatinom, 5-fluorouracilom i leukovorinom:

Među bolesnicima koji su u ispitivanju NAPOLI-3 primali protokol NALIRIFOX oštećenje bubrežne funkcije nastupilo je u 0,3% bolesnika i bilo je stupnja 3 ili 4, zatajenje bubrega stupnja 1 do 4 javilo se u 0,5% bolesnika, od kojih je u njih 0,3% bilo stupnja 3 ili 4, dok je akutno oštećenje bubrega stupnja 1 do 4 zabilježeno u 1,1% bolesnika, od kojih je u njih 0,8% bilo stupnja 3 ili 4. Povišene vrijednosti kreatinina u krvi stupnja 1 do 4 zabilježene su u 1,4% bolesnika, od kojih su u njih 0,3% bile stupnja 3 ili 4, a smanjenje bubrežnog klirensa kreatinina stupnja 1 ili 2 u 0,3% bolesnika koji su primali protokol NALIRIFOX. Zabilježen je jedan slučaj (0,3%) zatajenja bubrega sa smrtnim ishodom u skupini koja je primala protokol NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s 5-fluorouracilom i leukovorinom:

U ispitivanju NAPOLI-1 oštećenje funkcije bubrega i akutno zatajenje bubrega identificirani su uglavnom u bolesnika s deplecijom volumena zbog mučnine/povraćanja i/ili proljeva. Akutno zatajenje bubrega zabilježeno je u 6 od 117 bolesnika (5,1%) u skupini koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Proljev i povezane nuspojave

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s oksaliplatinom, 5-fluorouracilom i leukovorinom:

U ispitivanju NAPOLI-3 sigurnosni su podaci pokazali veću incidenciju prijavljenog proljeva bilo kojeg stupnja i stupnja 3 ili 4 u skupini koja je primala protokol NALIRIFOX. Proljev stupnja 1 do 4 javio se u 64,3% bolesnika, a proljev stupnja 3 ili 4 u 19,5% bolesnika koji su primali protokol NALIRIFOX. U bolesnika koji su primali protokol NALIRIFOX prijavljene su manifestacije kolinergičkih reakcija poput rinitisa, rinoreje, hipersekrecije sline, navala crvenila, navala vrućine i pojačanog suzenja.

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s 5-fluorouracilom i leukovorinom:

U ispitivanju NAPOLI-1 proljev stupnja 3 ili stupnja 4 javio se u 12,8% bolesnika koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV. Za bolesnike koji su imali kasni proljev, medijan vremena do pojave kasnog proljeva bio je 8 dana od prethodne doze lijeka ONIVYDE pegylated liposomal. Rani nastup proljeva, koji se tipično javlja ≤ 24 sata nakon primjene doze, može se pojaviti i obično je prolazan. Rani nastup proljeva može također biti popraćen kolinergičkim simptomima koji mogu uključivati rinitis, povećanu salivaciju, navale crvenila, dijaforezu, bradikardiju, miozu i hiperperistaltiku koja može prouzročiti grčeve u abdomenu.

Rani nastup proljeva zabilježen je u 29,9% bolesnika, a kolinergički događaji javili su se u 3,4% bolesnika koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Reakcija na infuziju

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s oksaliplatinom, 5-fluorouracilom i leukovorinom:

U ispitivanju NAPOLI-3 reakcije povezane s infuzijom javile su se u 1,4% bolesnika koji su primali protokol NALIRIFOX. Sve su bile blage ili umjerene težine (stupnja 1 i 2).

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s 5-fluorouracilom i leukovorinom:

U ispitivanju NAPOLI-1 akutne reakcije na infuziju zabilježene su u 6,8% bolesnika u skupini koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Ostale posebne populacije

Starije osobe

Sveukupno, nisu prijavljene velike kliničke razlike u sigurnosti lijeka između bolesnika ≥ 65 godina i bolesnika < 65 godina.

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s oksaliplatinom, 5-fluorouracilom i leukovorinom:

U ispitivanju NAPOLI-3 medijan dobi iznosio je 65 godina (raspon: 20 do 85), 50,1% bolesnika imalo je najmanje 65 godina, a 6,9% bolesnika imalo je 75 ili više godina. Sigurnosni podaci po dobnim skupinama bili su u skladu s podacima za cjelokupnu populaciju u skupini koja je primala protokol NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s 5-fluorouracilom i leukovorinom:

U ispitivanju NAPOLI-1 zabilježena je veća učestalost prekida liječenja među bolesnicima ≥ 65 godina nego među bolesnicima < 65 godina liječenima lijekom ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (14,8% odnosno 7,9%), a u nekim slučajevima nuspojave se nisu povukle. Nuspojave stupnja 3 ili višeg te ozbiljne nuspojave nastale tijekom liječenja bile su učestalije u bolesnika < 65 godina (84,1% i 50,8%) u usporedbi s bolesnicima ≥ 65 godina (68,5% i 44,4%). S druge strane, bolesnici > 75 godina (n=12) imali su učestalije ozbiljne nuspojave, odgađanje doze, smanjivanje doze i prekid liječenja u usporedbi s bolesnicima ≤ 75 godina (n=105) kad su primali ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV u ispitivanju adenokarcinoma gušterače.

Azijska populacija

U ispitivanju NAPOLI-1, u usporedbi s bijelcima, bolesnici azijskog porijekla su imali nižu incidenciju proljeva [14 (19,2%) od 73 bijelca imalo je proljev stupnja ≥ 3 , a 1 od 33 (3,3%) Azijata imao je proljev stupnja ≥ 3], ali su imali višu incidenciju i teži stupanj neutropenije. U bolesnika koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, incidencija neutropenije stupnja ≥ 3 bila je veća među bolesnicima azijskog porijekla [18 od 33 (55%)] u usporedbi s bolesnicima bijele rase [13 od 73 (18%)]. Neutropenijska vrućica/neutropenijska sepsa prijavljena je u 6% bolesnika azijskog porijekla u usporedbi s 1% bolesnika bijele rase. To je u skladu s populacijskom farmakokinetičkom analizom koja je pokazala manju izloženost irinotekanu i veću izloženost njegovom aktivnom metabolitu SN-38 u Azijata nego u bijelaca.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima neliposomalnog irinotekana primijenjenog u rasporedu doziranja jednom tjedno, bolesnici s umjereno povišenim razinama ukupnog bilirubina u serumu na početku ispitivanja (1,0 do 2,0 mg/dl) imali su značajno veću vjerojatnost da dožive neutropeniju stupnja 3 ili stupnja 4 u prvom ciklusu liječenja od bolesnika čije su razine bilirubina bile manje od 1,0 mg/dl.

Bolesnici s alelom UGT1A1

Osobe koje su 7/7 homozigoti za alel UGT1A1*28 imaju povećan rizik od neutropenije kod primjene neliposomalnog irinotekana. U ispitivanju NAPOLI-1 učestalost neutropenije stupnja ≥ 3 u tih bolesnika [2 od 7 (28,6%)] bila je slična učestalosti u bolesnika koji nisu homozigoti za alel UGT1A1*28 koji su primili početnu dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal od 70 mg/m² [30 od 110 (27,3%)] (vidjeti dio 5.1). Ovaj se nalaz nije ocjenjivao u ispitivanju NAPOLI-3.

Pothranjeni bolesnici (indeks tjelesne mase <18,5 kg/m²)

U ispitivanju NAPOLI-1, 5 od 8 pothranjenih bolesnika imalo je nuspojave stupnja 3 ili 4, uglavnom mijelosupresiju, dok je za 7 od 8 bolesnika bila potrebna modifikacija doze kao što je odgađanje doze, smanjenje doze ili prekid doziranja (vidjeti dio 4.4). Ovaj se nalaz nije ocjenjivao u ispitivanju NAPOLI-3.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)
Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju
putem Google Play ili Apple App Store trgovine..

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima ONIVYDE pegylated liposomal je primijenjen u dozama do 210 mg/m² u bolesnika s različitim vrstama raka. Nuspojave u tih bolesnika bile su slične onima prijavljenim uz preporučenu dozu i režim liječenja.

Zabilježeni su slučajevi predoziranja neliposomalnim irinotekanom pri dozama do otprilike dva puta višim od preporučene terapijske doze irinotekana, što može biti smrtonosno. Najznačajnije prijavljene nuspojave bile su teška neutropenija i teški proljev.

Nema poznatog protuotrova za predoziranje lijekom ONIVYDE pegylated liposomal. Potrebno je provesti maksimalne suportivne mjere kako bi se spriječila dehidracija uslijed proljeva te liječila svaka infektivna komplikacija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inhibitori topoizomeraze 1 (TOP1). ATK oznaka: L01CE02

Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar lijeka ONIVYDE pegylated liposomal je irinotekan (inhibitor topoizomeraze I) inkapsuliran u vezikul s lipidnim dvoslojem, odnosno liposom.

Irinotekan je derivat kamptotekina. Kamptotekini djeluju kao specifični inhibitori enzima DNA topoizomeraze I. Irinotekan i njegov aktivni metabolit SN-38 reverzibilno se vežu za kompleks topoizomeraze I i DNA, te induciraju oštećenje jednog lanca DNA čime se blokiraju replikacijske rašlje DNA te ostvaruje citotoksični učinak. Irinotekan se metabolizira pomoću karboksilesteraze do SN-38. SN-38 je oko 1000 puta potentniji od irinotekana kao inhibitor topoizomeraze I pročišćene iz tumorskih staničnih linija ljudi i glodavaca.

Farmakodinamički učinci

U životinjskih modela ONIVYDE pegylated liposomal je pokazao da produžuje prisutnost irinotekana u plazmi i prolongira izloženost aktivnom metabolitu SN-38 na mjestu tumora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

NAPOLI-3:

Sigurnost i djelotvornost lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s oksaliplatinom, 5-fluorouracilom i leukovorinom (NALIRIFOX) ocjenjivale su se u ispitivanju NAPOLI-3, randomiziranom, multicentričnom, otvorenom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju u koje je uključeno 770 bolesnika s metastatskim adenokarcinomom gušterače koji prethodno nisu primali kemoterapiju za metastatsku bolest. Randomizacija je bila stratificirana prema geografskoj regiji, jetrenim metastazama i ECOG funkcionalnom statusu. Bolesnici su randomizirani (1:1) u jednu od sljedećih liječenih skupina:

NALIRIFOX: ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² intravenskom infuzijom tijekom 90 minuta, nakon čega je slijedio oksaliplatin 60 mg/m² intravenskom infuzijom tijekom 120 minuta, zatim leukovorin 400 mg/m² intravenski tijekom 30 minuta te potom 5-FU 2400 mg/m² intravenski tijekom 46 sati, primijenjeno svaka 2 tjedna.

Gem+NabP: Nab-paklitaksel 125 mg/m² intravenskom infuzijom tijekom 35 minuta te potom gemcitabin 1000 mg/m² intravenski tijekom 30 minuta, primijenjeno 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Bolesnici homozigoti za alel UGT1A1*28 primili su istu početnu dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal (50 mg/m²) te ih se pomno nadziralo zbog sigurnosti.

Liječenje se nastavilo do progresije bolesti definirane prema verziji 1.1 RECIST kriterija ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Ocjene statusa tumora provedene su na početku ispitivanja te svakih 8 tjedana nakon toga prema procjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija.

Glavne mjere ishoda za djelotvornost bile su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) i stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR).

Početne demografske značajke i značajke bolesnika bile su kako slijedi: medijan dobi iznosio je 65 godina (raspon: 20 - 85), 50% bolesnika imalo je 65 ili više godina, 56% bili su muškarci, 83% bijelci, 5% Azijati, a 3% crnci ili Afroamerikanci, ECOG funkcionalni status iznosio je 0 u 43% bolesnika, a 1 u 57% bolesnika, 87% bolesnika imalo je jetrene metastaze.

Ispitivanje NAPOLI-3 pokazalo je statistički značajno poboljšanje OS-a i PFS-a u skupini koja je primala protokol NALIRIFOX u odnosu na skupinu koja je primala Gem+NabP prema izvornoj definiciji stratuma u planu statističke analize. Medijan OS-a iznosio je u konačnoj analizi 11,1 mjeseci

(95% CI: 10,0; 12,1; HR 0,84 (95% CI: 0,71; 0,99); p=0,04) za skupinu koja je primala NALIRIFOX i 9,2 mjeseca (95% CI: 8,3; 10,6) za skupinu koja je primala Gem+NabP. Rezultati ažurirane analize OS-a prikazani su u Tablici 5 i na Slici 1 (OS).

Tablica 5: Rezultati za djelotvornost iz kliničkog ispitivanja NAPOLI-3

| | NALIRIFOX (N=383) | Gem+NabP (N=387) |
|--|-----------------------------|----------------------------|
| Ažurirano ukupno preživljenje, završni datum prikupljanja podataka 3. listopada 2023. | | |
| Broj smrti, n (%) | 328 (85,6) | 345 (89,1) |
| Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci) | 11,1 | 9,2 |
| (95% CI) | (10,0; 12,1) | (8,3; 10,6) |
| Omjer hazarda (95% CI) * | 0,85 (0,73; 0,99) | |
| Preživljenje bez progresije bolesti, završni datum prikupljanja podataka 23. srpnja 2022.** | | |
| Smrt ili progresija, n (%) | 249 (65) | 259 (67) |
| Medijan preživljenja bez progresije bolesti (mjeseci) | 7,4 | 5,6 |
| (95% CI) | (6,0; 7,7) | (5,3; 5,8) |
| Omjer hazarda (95% CI) * | 0,70 (0,59; 0,84) | |
| p-vrijednost † | 0,0001 | |
| Stopa objektivnog odgovora, završni datum prikupljanja podataka 23. srpnja 2022. | | |
| ORR (95% CI) | 41,8 (36,8; 46,9) | 36,2 (31,4; 41,2) |
| CR, n (%) | 1 (0,3) | 1 (0,3) |
| PR, n (%) | 159 (41,5) | 139 (35,9) |

NALIRIFOX= ONIVYDE pegylated liposomal +oksalipatin/5-fluorouracil/leukovorin;

Gem+NabP=gemcitabin+nab-paklitaksel

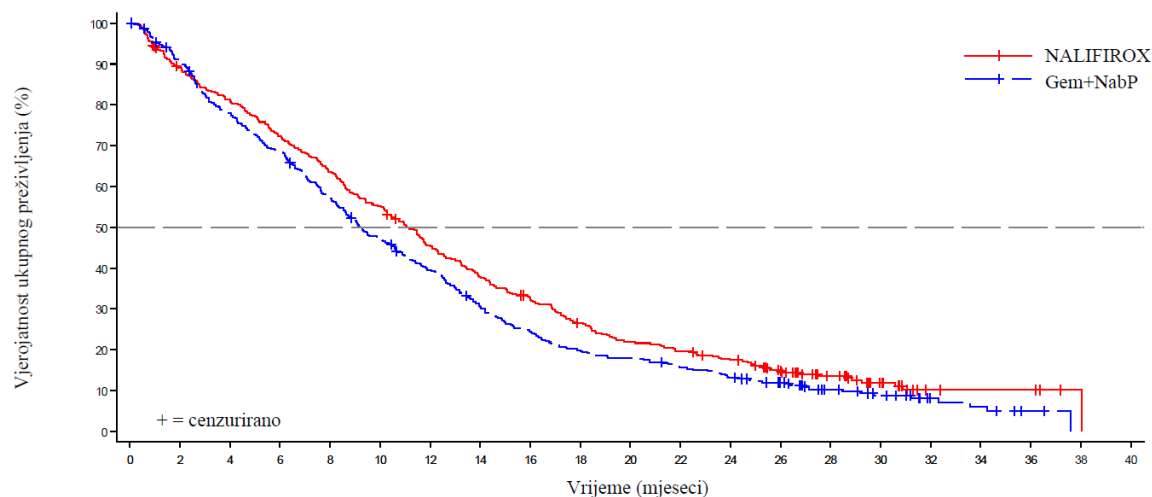
* Na temelju Coxovog modela proporcionalnih hazarda stratificiranog prema početnom ECOG funkcionalnom statusu, regiji (Sjeverna Amerika, Istočna Azija i ostatak svijeta) i jetrenim metastazama

** Bolesnici su cenzurirani kad im je uvedena sljedeća protutumorska terapija ili kad su povukli pristanak za sudjelovanje u ispitivanju ili bili izgubljeni iz praćenja ili ako su propuštene 2 uzastopne ocjene tumora nakon čega je uslijedila progresija bolesti ili smrt

† Na temelju stratificiranog log-rang testa

Skraćenice: CR=potpun odgovor; PR=djelomičan odgovor; CI=interval pouzdanosti

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja ažuriranog ukupnog preživljenja u ispitivanju NAPOLI-3, završni datum prikupljanja podataka 3. listopada 2023.



Broj izložen riziku:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| NALIFIROX | 383 | 337 | 308 | 274 | 241 | 209 | 171 | 142 | 119 | 97 | 80 | 72 | 62 | 45 | 29 | 17 | 6 | 5 | 5 | 1 | 0 |
| Gem+NabP | 387 | 345 | 298 | 261 | 218 | 179 | 148 | 113 | 91 | 74 | 67 | 57 | 48 | 38 | 24 | 17 | 8 | 6 | 2 | 0 | 0 |

NAPOLI-1:

Sigurnost i djelotvornost lijeka ONIVYDE pegylated liposomal ispitivane su u multinacionalnom, randomiziranom, otvorenom, kontroliranom kliničkom ispitivanju (NAPOLI-1) u kojem su se ispitivala dva režima liječenja za bolesnike s metastatskim adenokarcinomom gušterače za koje je dokumentirana progresija bolesti nakon gemcitabina ili terapije koja je sadržavala gemcitabin. Svrha ispitivanja bila je procjena kliničke djelotvornosti i sigurnosti lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u monoterapiji ili režima ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV u usporedbi s aktivnom kontrolnom skupinom koja je primala 5-FU/LV.

Bolesnici randomizirani za ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV primali su 70 mg/m² lijeka ONIVYDE pegylated liposomal putem intravenske infuzije tijekom 90 minuta, nakon čega je slijedio LV 400 mg/m² intravenski tijekom 30 minuta te potom 5-FU 2400 mg/m² intravenski tijekom 46 sati, primijenjeno svaka 2 tjedna. Bolesnici homozigoti za alel UGT1A1*28 primili su manju početnu dozu lijeka ONIVYDE pegylated liposomal (vidjeti dio 4.2). Bolesnici randomizirani za 5-FU/LV primili su leukovorin 200 mg/m² intravenski tijekom 30 minuta, a potom 5-FU 2000 mg/m² intravenski tijekom 24 sata, primijenjeno 1., 8., 15. i 22. dana 6-ero tjednog ciklusa. Bolesnici randomizirani za monoterapiju lijekom ONIVYDE pegylated liposomal primili su 100 mg/m² putem intravenske infuzije tijekom 90 minuta svaka 3 tjedna.

Ključni kriteriji podobnosti za bolesnike s metastatskim adenokarcinomom gušterače u kliničkom ispitivanju NAPOLI-1 bili su Karnofsky opći status (KPS) ≥ 70 , normalna razina bilirubina, razine transaminaze $\leq 2,5$ puta GGN ili ≤ 5 puta GGN za bolesnike s metastazama u jetri i albuminom $\geq 3,0$ g/dl.

Ukupno 417 bolesnika randomizirano je za skupinu koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N=117), za skupinu koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal u monoterapiji (N=151) te za skupinu koja je primala 5-FU/LV (N=149). Demografski podaci bolesnika i karakteristike bolesti bili su dobro uravnoteženi između ispitivanih skupina.

U populaciji s namjerom liječenja (cijela randomizirana), medijan dobi bio je 63 godine (raspon 31-87 godina), 57% su bili muškarci, 61% bijelci i 33% Azijati. Srednja početna razina albumina bila je 3,6 g/dl, a početni KPS bio je 90-100 u 55% bolesnika. Karakteristike bolesti obuhvatile su 68% bolesnika s metastazama na jetri i 31% s metastazama na plućima; 12% bolesnika nije prethodno primalo terapiju za metastatsku bolest, 56% bolesnika prethodno je primilo jednu liniju

terapije za metastatsku bolest, 32% bolesnika prethodno je primilo 2 ili više linija terapije za metastatsku bolest.

Bolesnici su primali liječenje sve do progresije bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti. Mjera primarnog ishoda bila je ukupno preživljenje (OS). Dodatne mjere ishoda uključivale su preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i stopu objektivnog odgovora (ORR). Rezultati su prikazani u Tablici 6. Ukupno preživljenje prikazano je na slici 2.

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti iz kliničkog ispitivanja NAPOLI-1

| | ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N= 117) | 5-FU/LV (N= 119) |
|--|--|-------------------------|
| Ukupno preživljenje¹ | | |
| Broj smrti, n (%) | 75 (64) | 80 (67) |
| Medijan OS (mjeseci) | 6,1 | 4,2 |
| (95% CI) | (4,8; 8,9) | (3,3; 5,3) |
| Omjer hazarda (95% CI) ³ | 0,67 (0,49-0,92) | |
| p-vrijednost ⁴ | 0,0122 | |
| Preživljenje bez progresije bolesti^{1,2} | | |
| Smrt ili progresija, n (%) | 83 (71) | 92 (77) |
| Medijan PFS (mjeseci) | 3,1 | 1,5 |
| (95% CI) | (2,7; 4,2) | (1,4; 1,8) |
| Omjer hazarda (95% CI) ³ | 0,56 (0,41-0,75) | |
| p-vrijednost ⁴ | 0,0001 | |
| Stopa objektivnog odgovora² | | |
| N | 19 | 1 |
| 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-vrijednost ⁶ | <0,0001 | |

¹ Medijan je Kaplan-Meierova procjena medijana vremena preživljenja

² Prema RECIST smjernicama, v 1.1.

³ Analiza Coxovim modelom

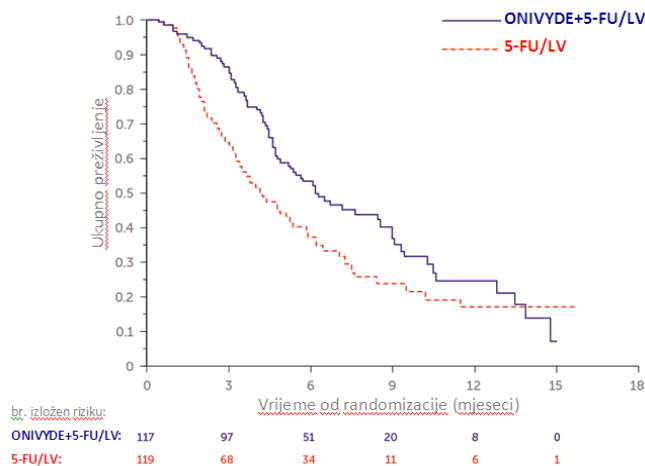
⁴ Nestratificirani log-rang test

⁵ Temeljeno na normalnoj aproksimaciji

⁶ Fisherov egzaktni test

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

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u ispitivanju NAPOLI-1



U ograničenog broja bolesnika koji su prethodno bili izloženi neliposomalnom irinotekanu, nije ustanovljena korist lijeka ONIVYDE pegylated liposomal.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju raka gušterače (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Inkapsulacija irinotekana u liposome produljuje njegovu cirkulaciju i ograničava distribuciju u odnosu na neliposomalni irinotekan.

Farmakokinetika ukupnog irinotekana i ukupnog SN-38 u plazmi ocijenjena je u bolesnika s rakom koji su primali ONIVYDE pegylated liposomal kao monoterapiju ili kao dio kombinirane kemoterapije u dozama između 35 i 155 mg/m² te u 1058 bolesnika s rakom uz pomoć populacijske farmakokinetičke analize. Farmakokinetički parametri analita ukupnog irinotekana i SN-38 nakon primjene lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u dozi od 70 mg/m² u monoterapiji ili u sklopu kombinirane kemoterapije te u dozi od 50 mg/m² u protokolu NALIRIFOX (ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatin/5-FU/LV) prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7: Sažetak geometrijskih srednjih vrijednosti (geometrijski CV) ukupnog irinotekana i ukupnog SN-38

| Početna doza (mg/m ²) | Deskriptivna statistika | Ukupan irinotekan | | | Ukupan SN-38 | |
|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| | | C _{max} [µg/ml] | AUC _{SS} [dan·µg/ml] | t _{1/2} [dan] | C _{max} [ng/ml] | AUC _{SS} [dan·ng/ml] |
| 50* | N | 360 | 360 | 360 | 360 | 360 |
| | Geometrijska sredina | 25,1 | 37,8 | 1,93 | 2,09 | 12,1 |
| | Geometrijski CV (%) | 18,5 | 73,6 | 14 | 42,1 | 46,6 |
| 70** | N | 116 | 116 | 116 | 116 | 116 |
| | Geometrijska sredina | 29,0 | 46,6 | 1,91 | 2,50 | 14,5 |
| | Geometrijski CV (%) | 17,6 | 60,3 | 8,4 | 57,3 | 45,0 |

AUC_{SS}: površina ispod krivulje koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže za razdoblje od dva tjedna

t_{1/2}: terminalno poluvrijeme eliminacije

C_{max} = maksimalna koncentracija u plazmi

CV = koeficijent varijacije

* ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatin/5-FU/leukovorin (NAPOLI-3)

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

Distribucija

Direktno mjerenje liposomalnog irinotekana pokazuje da 95% irinotekana ostaje inkapsulirano u liposomima tijekom cirkulacije. Neliposomalni irinotekan pokazuje veliki volumen distribucije (138 l/m²). Volumen distribucije lijeka ONIVYDE pegylated liposomal iznosi 4 l (na temelju populacijske farmakokinetičke analize), što upućuje na to da je ONIVYDE pegylated liposomal u velikoj mjeri ograničen na vaskularnu tekućinu.

Vezanje lijeka ONIVYDE pegylated liposomal za proteine plazme je zanemarivo (<0,44% ukupnog irinotekana u lijeku ONIVYDE pegylated liposomal). Vezanje neliposomalnog irinotekana za proteine plazme je umjereno (30% do 68%), a SN-38 se u velikoj mjeri veže za proteine ljudske plazme (oko 95%).

Biotransformacija

Irinotekan oslobođen iz liposoma slijedi sličan metabolički put zabilježen za neliposomalni 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 (APC) ne inhibiraju izoenzime citokroma P-450. SN-38 se naknadno konjugira pretežno enzimom UDP-glukuronoziltransferazom 1A1 (UGT1A1) i formira metabolit glukuronida. Aktivnost UGT1A1 je smanjena u osoba s genetskim polimorfizmima koji dovode do smanjene aktivnosti enzima, kao što je UGT1A1*28 polimorfizam. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije utvrđena značajna povezanost između polimorfizma UGT1A1*28 (7/7 homozigoti (8%) naspram 7/7 nehomozigoti) i klirensa SN-38.

Eliminacija

Dispozicija lijeka ONIVYDE pegylated liposomal i neliposomalnog irinotekana u ljudi nije potpuno razjašnjena.

Izlučivanje neliposomalnog 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 tijekom razdoblja od 48 sati nakon primjene neliposomalnog irinotekana u dva bolesnika bilo je u rasponu od oko 25% (100 mg/m²) do 50% (300 mg/m²).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije provedeno posebno farmakokinetičko ispitivanje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Klirens kreatinina nije utvrđen kao značajna kovarijata za klirens SN-38. Nedovoljno je podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) kako bi se procijenio utjecaj na farmakokinetiku (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije provedeno posebno farmakokinetičko ispitivanje u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi povišena razina bilirubina bila je povezana s nižim klirensom SN-38. Razina bilirubina od 1,14 mg/dl (95. percentil u ukupnoj populaciji) dovodi do povećanja AUC-a SN-38 za 32% u odnosu na medijan razine bilirubina od 0,44 mg/dl (od 1055 bolesnika ocijenjenih u modelu, njih 54 imalo je razine bilirubina $\geq 1,14$ mg/dl). Nema dostupnih podataka u bolesnika s razinama bilirubina $> 2,8$ mg/dl. Nije bilo utjecaja povišenih koncentracija ALT-a/AST-a na koncentracije ukupnog SN-38. Nema dostupnih podataka u bolesnika s ukupnim bilirubinom većim od 2 puta GGN.

Druge posebne populacije

Dob i spol

Populacijska farmakokinetička analiza u bolesnika u dobi od 20 do 87 godina, od kojih je njih 11% u prethodnim ispitivanjima te njih 6,9% u ispitivanju NAPOLI-3 imalo ≥ 75 godina, upućuje na to da dob nema klinički značajan učinak na izloženost irinotekanu i SN-38.

Spol je utvrđen kao značajna kovarijata u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, uz povećanje AUC-a irinotekana za 28% i klinički značajno povećanje AUC-a SN-38 za 32% u žena kad nije provedena prilagodba ni za jednu drugu kovarijatu.

Etnička pripadnost

Populacijska farmakokinetička analiza pokazuje da je AUC irinotekana 32% manji, što je klinički značajno, u sudionika azijskog porijekla nego u sudionika iz drugih etničkih skupina.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

NAPOLI-3:

U analizi sigurnosti ovisne o izloženosti, koja je bila usredotočena na podatke o 360 ispitanika uključenih u ispitivanje NAPOLI-3 i liječenih dozom od 50 mg/m² lijeka ONIVYDE pegylated liposomal u kombinaciji s 5-FU, LV-om i oksaliplatinom, vjerojatnost proljeva stupnja 3 i višeg ili neutropenije stupnja 3 ili višeg naizgled je rasla s povećanjem izloženosti i irinotekanu i SN-38. Utvrđeno je da odnos između izloženosti i djelotvornosti nije statistički značajan.

NAPOLI-1:

U objedinjenoj analizi podataka od 353 bolesnika, viši C_{max} SN-38 u plazmi bio je povezan s povećanom vjerojatnošću dobivanja neutropenije, a viši C_{max} ukupnog irinotekana u plazmi bio je povezan s većom vjerojatnošću dobivanja proljeva.

U ispitivanju NAPOLI-1 veće izloženosti ukupnom irinotekanu i SN-38 u plazmi za bolesnike u ispitivanoj skupini koja je primala ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV bile su povezane s dužim OS i PFS, kao i s većom ORR (stopom objektivnog odgovora).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza na miševima, štakorima i psima, ciljni organi toksičnosti bili su gastrointestinalni trakt i hematološki sustav. Težina učinaka bila je povezana s dozom i reverzibilna. Razina pri kojoj nisu zapaženi štetni učinci (NOAEL) u štakora i pasa nakon 90 min intravenske infuzije lijeka ONIVYDE pegylated liposomal jednom svaka 3 tjedna tijekom 18 tjedana bila je 155 mg/m².

U ispitivanjima sigurnosne farmakologije na psima, ONIVYDE pegylated liposomal nije imao učinak na kardiovaskularne, hemodinamičke, elektrokardiografske ili respiratorne parametre pri dozama do 18 mg/kg ili 360 mg/m². Nisu zabilježeni nalazi koji ukazuju na toksičnost povezanu sa središnjim živčanim sustavom u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima.

Genotoksični i kancerogeni potencijal

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti s lijekom ONIVYDE pegylated liposomal. Neliposomalni irinotekan i SN-38 bili su genotoksični *in vitro* u testu na kromosomske aberacije na stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) kao i u *in vivo* mikronukleusnom testu u miševa. Međutim, u drugim ispitivanjima s irinotekanom pokazalo se da nemaju nikakav mutageni potencijal u Amesovom testu.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s lijekom ONIVYDE pegylated liposomal. Za neliposomalni irinotekan, u štakora liječenih jednom tjedno tijekom 13 tjedana maksimalnom dozom od 150 mg/m², nisu prijavljeni tumori povezani s liječenjem 91 tjedan nakon završetka tretmana. U tim uvjetima, došlo je do značajnog linearnog trenda s dozom za incidenciju kombinacije endometrijskih stromalnih polipa rogova maternice i endometrijskih stromalnih sarkoma. Zbog svog mehanizma djelovanja, irinotekan se smatra potencijalno kancerogenim.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti s lijekom ONIVYDE pegylated liposomal.

Neliposomalni irinotekan bio je teratogen u štakora i kunića pri dozama ispod ljudske terapijske doze. Kod štakora, mladunčad rođena od liječenih životinja koja je imala vanjske abnormalnosti pokazala je smanjenu plodnost. To nije zapaženo u morfološki normalnih mladunaca. U skotnih štakora došlo je do smanjenja u težini posteljice, a u mladunaca do smanjenja vijabilnosti fetusa i povećanja abnormalnosti u ponašanju.

Neliposomalni irinotekan uzrokovao je atrofiju muških reproduktivnih organa u štakora i u pasa nakon višestrukih dnevnih doza od 20 mg/kg odnosno 0,4 mg/kg. Ti su učinci bili reverzibilni nakon prestanka liječenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Lipidi koji formiraju liposome

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)

kolesterol

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

Ostale pomoćne tvari

saharozasulfat

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

natrijev klorid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

ONIVYDE pegylated liposomal se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizička stabilnost razrijeđene disperzije za infuziju dokazana je na temperaturi od 15-25°C najviše 6 sati ili u hladnjaku (2°C-8°C) ne više od 24 sata.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I sa sivim klorobutilnim čepom i aluminijskim prstenom s *flip-off* poklopcem, koja sadrži 10 ml koncentrata.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

ONIVYDE pegylated liposomal je citotoksični lijek s kojim je potrebno oprezno rukovati. Pri rukovanju i primjeni lijeka ONIVYDE pegylated liposomal preporučuje se uporaba rukavica, naočala i zaštitne odjeće. Ako disperzija dođe u doticaj s kožom, kožu treba odmah temeljito oprati sapunom i vodom. Ako disperzija dođe u doticaj sa sluznicama, potrebno ih je temeljito isprati vodom. Trudno osoblje ne smije rukovati lijekom ONIVYDE pegylated liposomal imajući u vidu citotoksičnu prirodu ovog lijeka.

Priprema i primjena disperzije

ONIVYDE pegylated liposomal se isporučuje kao sterilna liposomalna disperzija u koncentraciji od 4,3 mg/ml i mora se razrijediti prije primjene koristeći iglu promjera do 21 G. Razrijedite 5%-tnom otopinom glukoze za injekciju ili 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju kako biste pripremili otopinu odgovarajuće doze lijeka ONIVYDE pegylated liposomal razrijeđenu do konačnog volumena od 500 ml. Pomiješajte razrijeđenu disperziju blagim preokretanjem. Razrijeđena disperzija je bistra do blago bijela ili blago opalescentna i bez vidljivih čestica.

Za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastatskim adenokarcinomom gušterače ONIVYDE pegylated liposomal treba primijeniti prije oksaliplatinu, nakon kojeg slijedi LV, a zatim 5-FU.

Za liječenje metastatskog adenokarcinoma gušterače u odraslih bolesnika čija je bolest progredirala nakon terapije temeljene na gemcitabinu ONIVYDE pegylated liposomal treba primijeniti prije LV-a, nakon kojeg slijedi 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal se ne smije primijeniti kao bolus injekcija ili nerazrijeđena disperzija.

Tijekom pripreme infuzije moraju se slijediti aseptičke tehnike. ONIVYDE pegylated liposomal je samo za jednokratnu uporabu.

Potreban je oprez kako bi se izbjegla ekstravazacija, a mjesto infuzije treba pratiti radi znakova upale. Ako dođe do ekstravazacije, preporučuje se ispiranje mjesta 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom za injekciju natrijeva klorida i/ili sterilnom vodom, te primjena leda.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1130/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. listopada 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja : 16. srpnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj 2024.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.