

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna 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.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji.

Biała lub żółtawa, nieprzezroczysta, izotoniczna dyspersja liposomowa.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Dawkowanie

Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal, leukoworynę i 5-fluorouracyl należy podawać w takiej właśnie kolejności. Zalecane dawkowanie i schemat podawania obejmuje podawanie w dwutygodniowych odstępach produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal w dawce 70 mg/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 pegylated liposomal nie powinien być podawany w monoterapii.

U pacjentów o stwierdzonym genotypie homozygotycznym pod względem allelu UGT1A1*28 (patrz punkty 4.8 i 5.1) należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 50 mg/m² pc. W następnych cyklach można rozważyć zwiększenie dawki produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal.

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 pegylated liposomal.

W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie produktem leczniczym ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal do 70 mg/m² pc., w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta.

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

<i>Stopień toksyczności (wartość) w oparciu o kryteria NCI CTCAE ver. 4.0¹</i>	Modyfikacja dawkowania ONIVYDE pegylated liposomal/ 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 .	
<u>Stopień 3 lub stopień 4 (< 1000 komórek/mm³) lub gorączka neutropeniczna</u>	<i>Pierwsze wystąpienie</i>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 50 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o 25% (1800 mg/m ² pc.).
	<i>Drugie wystąpienie</i>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 43 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o dodatkowe 25% (1350 mg/m ² pc.).
	<i>Trzecie wystąpienie</i>	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.	

<i>Stopień toksyczności (wartość) w oparciu o kryteria NCI CTCAE ver. 4.0¹</i>	Modyfikacja dawkowania ONIVYDE pegylated liposomal/ 5-FU (u pacjentów niehomozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28)	
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 pegylated liposomal do 50 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o 25% (1800 mg/m ² pc.).
	Drugie wystąpienie	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal do 50 mg/m ² pc.
	Drugie wystąpienie	Zoptymalizować leczenie przeciwwymiotne. Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 43 mg/m ² pc.
	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 pegylated liposomal do 50 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o 25% (1800 mg/m ² pc.).
	Drugie wystąpienie	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 43 mg/m ² pc. Zmniejszyć dawkę 5-FU o dodatkowe 25% (1350 mg/m ² pc.).

Stopień toksyczności (wartość) w oparciu o kryteria NCI CTCAE wer. 4.0¹	Modyfikacja dawkowania ONIVYDE pegylated liposomal/ 5-FU (u pacjentów niehomozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28)	
	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 pegylated liposomal + 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 pegylated liposomal/ 5-FU (u pacjentów homozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28 bez wcześniejszego zwiększenia dawki³ do 70 mg/m² pc.)	
Działania niepożądane², stopień 3 lub 4	Nie należy rozpoczynać nowego cyklu terapii przed zmniejszeniem działania niepożądanego do stopnia ≤1.	
	Pierwsze wystąpienie	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 43 mg/m ² pc. Zmiana dawki 5-FU taka jak w tabeli 1.
	Drugie wystąpienie	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal do 35 mg/m ² pc. Zmiana dawki 5-FU taka jak w tabeli 1.
	Trzecie 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.

³ W przypadku zwiększenia dawki produktu ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy unikać stosowania produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal u pacjentów ze stężeniem bilirubiny >2,0 mg/dl lub aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT) >2,5 raza powyżej górnej granicy normy (GGN) lub > 5-krotnością GGN w przypadku obecności przerzutów do wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono oddzielnego badania produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Modyfikacja dawki nie jest zalecana u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie zaleca się

stosowania produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr <30 ml/min).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Stwierdzona ciężka nadwrażliwość na irynotekan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

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

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

Mielosupresja/neutropenia

Podczas leczenia z zastosowaniem produktu ONIVYDE pegylated liposomal zaleca się monitorowanie pełnej morfologii krwi. Pacjenci powinni mieć świadomość ryzyka wystąpienia neutropenii oraz znaczenia wystąpienia gorączki. Mediana czasu do osiągnięcia wystąpienia minimalnego stężenia neutrofilów w neutropenii stopnia ≥ 3 wyniosła 23 dni (zakres 8–104) po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal. Gorączkę neutropeniczną (temperatura ciała $>38^{\circ}\text{C}$ i liczba neutrofilów ≤ 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 pegylated liposomal w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej lub zmniejszenia bezwzględnej liczby neutrofilów poniżej wartości 1500 komórek/ mm^3 . U pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami leczonych

produktem ONIVYDE pegylated liposomal obserwowano przypadki posocznicy z gorączką neutropeniczną, a w konsekwencji wstrząsu septycznego o skutku śmiertelnym.

U pacjentów, u których doszło do ciężkich zdarzeń hematologicznych, zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie leku (patrz punkt 4.2). Pacjenci z ciężką niewydolnością szpiku kostnego nie powinni być leczeni produktem leczniczym ONIVYDE pegylated liposomal.

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

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

W porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej, u pacjentów rasy żółtej istnieje podwyższone ryzyko ciężkiej neutropenii i gorączki neutropenicznej po zastosowaniu terapii produktami leczniczymi ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Działania immunosupresyjne i szczepionki

Podawanie żywych lub żywych-atenuowanych szczepionek pacjentom z osłabioną odpornością w wyniku stosowania leków chemioterapeutycznych, w tym produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal, może prowadzić do wystąpienia poważnych lub śmiertelnych zakażeń.

W związku z powyższym należy unikać szczepienia pacjentów z użyciem żywych szczepionek. Można podawać szczepionki zabite lub inaktywowane, ale odpowiedź na nie może być obniżona.

Interakcje z silnymi induktorami CYP3A4

Produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal nie należy podawać z silnymi induktorami enzymu CYP3A4, takimi jak leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, fenobarbital lub karbamazepina), ryfampina, ryfabutyna oraz ziele dziurawca zwyczajnego, z wyjątkiem przypadków braku innych możliwości terapeutycznych. Nie określono odpowiedniej dawki początkowej do stosowania u pacjentów przyjmujących te leki przeciwdrgawkowe czy inne silne induktory. Należy rozważyć możliwość zastąpienia takiego leczenia metodami nieindukującymi enzymu na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal (patrz punkt 4.5).

Interakcje z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub silnymi inhibitorami UGT1A1

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

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

Biegunka

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

O ile nie istnieją przeciwwskazania, u pacjentów z wczesną biegunką 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 pegylated liposomal przed zmniejszeniem biegunki do stopnia ≤ 1 . (2–3 stolce na dobę więcej niż przed leczeniem).

Produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal (patrz punkt 4.2).

Reakcje cholinergiczne

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

Ostre reakcje na infuzję i reakcje powiązane

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

Po operacji Whipple'a

U pacjentów po operacji Whipple'a występuje większe ryzyko poważnych zakażeń po podaniu produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal w połączeniu z 5-FU i leukoworyną (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia ewentualnych objawów zakażenia.

Zaburzenia naczyniowe

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

Toksyczność płucna

U pacjentów przyjmujących irynotekan nieliposomalowy obserwowano przypadki wystąpienia śródmiąższowych chorób płuc prowadzących do zgonów. Podczas badań klinicznych z wykorzystaniem produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal w celu wykrycia ewentualnych objawów ze strony układu oddechowego. U niewielkiego odsetka pacjentów włączonych do badania klinicznego irynotekaniem w radiogramach klatki piersiowej stwierdzano obecność zmian siateczkowo-guzkowych. Wystąpienie lub nasilenie istniejącej duszności, kaszlu i gorączki powinno skutkować przerwaniem leczenia produktem ONIVYDE pegylated liposomal do momentu wykonania badań diagnostycznych. U pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem śródmiąższowej choroby płuc produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal należy odstawić.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z hiperbilirubinemią obserwowano wyższe stężenia całkowite SN-38 (patrz punkt 5.2), co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem neutropenii. W grupie pacjentów z całkowitym stężeniem bilirubiny w zakresie 1,0–2,0 mg/dl należy często monitorować pełną morfologię krwi. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny >2 razy powyżej górnej granicy normy [GGN]; stężenie aminotransferaz >5 razy powyżej GGN). Należy zachować ostrożność, gdy produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal jest podawany w skojarzeniu z innymi lekami hepatotoksycznymi, zwłaszcza u pacjentów z istniejącym zaburzeniem czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

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

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę produktów leczniczych ONIVYDE pegylated liposomal + 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 pegylated liposomal u pacjentów z wskaźnikiem masy ciała <18,5 kg/m² pc.

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Interakcje mające wpływ na stosowanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal

Silne induktory CYP3A4

U pacjentów otrzymujących równocześnie irynotekan nieliposomalowy oraz indukujące enzym CYP3A4 leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, fenobarbital lub karbamazepina) występuje znacząco

mniejsza ekspozycja na irynotekan (redukcja AUC o 12% dla preparatów z zieleń dziurawca zwyczajnego, 57–79% dla fenytoiny, fenobarbitalu lub karbamazepiny) i SN-38 (redukcja AUC o 42% dla preparatów z zieleń dziurawca zwyczajnego, 36–92% dla fenytoiny, fenobarbitalu lub karbamazepiny). W związku z powyższym równoczesne podawanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal z induktorami CYP3A4 może zmniejszać ustrojową ekspozycję na produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal.

Silne inhibitory CYP3A4 oraz inhibitory UGT1A1

U pacjentów otrzymujących równocześnie irynotekan nieliposomalowy i ketokonazol będący inhibitorem CYP3A4 i UGT1A1 stwierdzano zwiększenie ekspozycji na SN-38 o 109%. W związku z powyższym równoczesne podawanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal z innymi inhibitorami CYP3A4 (np. sokiem grejpfrutowym, klarytromycyną, indynawirem, itrakonazolem, lopinawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telaprewirem, worykonazolem) może zwiększać ustrojową ekspozycję na produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal. W oparciu o interakcję między irynotekaniem nieliposomalowym a ketokonazolem równoczesne podawanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal z innymi inhibitorami UGT1A1 (np. atazanawirem, gemfibrozylem, indynawirem, regorafenibem) może również zwiększać ustrojową ekspozycję na produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal.

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

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

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

Nie są znane żadne interakcje produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny podczas leczenia i 7 miesięcy po zakończeniu leczenia produktem ONIVYDE pegylated liposomal stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Mężczyźni w trakcie przyjmowania leku ONIVYDE pegylated liposomal i przez 4 miesiące po jego zakończeniu powinni stosować prezerwatywy.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal u kobiet w ciąży. Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal podawany kobietom ciężarnym może uszkadzać płód, ponieważ wykazano embriotoksyczne i teratogenne działanie głównego składnika produktu, tj. irynotekanu, u zwierząt (patrz punkt 5.3). Dlatego w oparciu o wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania irynotekanu nie należy stosować produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal w okresie ciąży, o ile nie jest to wyraźnie konieczne. W przypadku stosowania produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal w trakcie ciąży lub w przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia pacjentkę należy poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych reakcji na produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal u karmionych piersią niemowląt, produkt leczniczy ONIVYDE

pegylated liposomal jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Pacjentki nie powinny karmić piersią przez jeden miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Brak wystarczających danych dotyczących wpływu produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal na płodność ludzi. W przypadku irynotekanu nieliposomowego podawanego w dawkach wielokrotnych w badaniach na zwierzętach stwierdzano atrofię męskich i żeńskich narządów rozrodczych (patrz punkt 5.3). Przed rozpoczęciem stosowania produktu ONIVYDE pegylated liposomal należy rozważyć zalecenie pacjentom zachowanie komórek rozrodczych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie leczenia pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa jest oparty na badaniu klinicznym NAPOLI-1. Poniższe działania niepożądane, uznane za potencjalnie lub prawdopodobnie związane z produktem leczniczym ONIVYDE pegylated liposomal, stwierdzono u 264 pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami, z czego 147 otrzymywało produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w monoterapii (100 mg/m² pc.), natomiast 117 otrzymywało produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m² pc.) w połączeniu z 5-FU/LV.

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

Częstości występowania działań niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia wynosiły 11% w przypadku grupy przyjmującej produkty lecznicze ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV 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 pegylated liposomal + 5-FU/LV oraz wymioty i biegunka w przypadku grupy poddawanej monoterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Tabela 3: Działania niepożądane zgłaszane w przypadku terapii produktem leczniczym ONIVYDE pegylated liposomal

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania działania niepożądanego*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Często</u> : wstrząs septyczny, posocznica, zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, zapalenie żołądka i jelit, kandydoza jamy ustnej <u>Niezbyt często</u> : posocznica w następstwie zakażenia dróg żółciowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> : neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość <u>Często</u> : limfopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Niezbyt często</u> : nadwrażliwość <u>Częstość nieznana</u> : reakcja anafilaktyczna/rzekomoanafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> : hipokaliemia, hipomagnezemia, odwodnienie, utrata apetytu <u>Często</u> : 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 tętnicy płucnej, 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>Często</u> : świąd <u>Niezbyt często</u> : pokrzywka, wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, zmiana zabarwienia paznokci <u>Częstość nieznana</u> : rumień
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u> : ostra niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> : gorączka, obrzęk obwodowy, zapalenie błon śluzowych, zmęczenie, astenia <u>Często</u> : reakcje związane z infuzją, obrzęk

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania działania niepożądanego*
Badania diagnostyczne	<p><i>Bardzo często:</i> zmniejszenie masy ciała</p> <p><i>Często:</i> zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego</p>

* 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 pegylated liposomal + 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 pegylated liposomal + 5-FU/LV (27,4%) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi leczenie 5-FU/LV (1,5%). Gorączka neutropeniczna/posocznica występowała częściej w grupie przyjmującej w skojarzeniu produkty lecznicze ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV [u 4 pacjentów (3,4%)] w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą 5-FU/L [u 1 pacjenta (0,7%)].

Małopłytkowość

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

Niedokrwistość

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

Ostra niewydolność nerek

Stwierdzono zaburzenia czynności nerek i ostrą niewydolność nerek, zazwyczaj u pacjentów, u których doszło do zmniejszenia objętości płynów w wyniku nudności/wymiotów i (lub) biegunki. Ostrą niewydolność nerek zgłoszono u 6 na 117 pacjentów (5,1%) w grupie przyjmującej produkty lecznicze ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, u 10 na 147 pacjentów (6,8%) w grupie otrzymującej produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal + 5-FU/LV. W przypadku pacjentów, u których wystąpiła późna biegunka, mediana czasu do jej początku wynosiła 8 dni od poprzedniej dawki produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal. Może się pojawić biegunka o wczesnym początku, występująca najczęściej

≤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 pegylated liposomal + 5-FU/LV. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal w przypadku biegunki stopnia 2.–4. i rozpocząć leczenie biegunki. Po uzyskaniu poprawy do stopnia 1. biegunki wznowić podawanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal w zmniejszonej dawce (patrz punkt 4.2).

Reakcje związane z infuzją

Ostre reakcje związane z infuzją zgłoszono u 8 na 117 pacjentów (6,8%) w grupie przyjmującej produkty lecznicze ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, u 3 na 147 pacjentów (2,0%) w grupie otrzymującej produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal + 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 pegylated liposomal + 5-FU/LV pacjentów z gruczolakorakiem trzustki będących w wieku >75 lat (n = 12) ciężkie reakcje niepożądane, przypadki opóźnienia podania dawki, zmniejszenia dawki i przerywania leczenia były częstsze niż u pacjentów w wieku ≤75 lat (n = 105).

Pacjenci rasy żółtej

W porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej u pacjentów rasy żółtej zaobserwowano zmniejszoną częstość występowania biegunki [biegunka ≥ stopnia 3. wystąpiła u 14 (19,2%) z 73 pacjentów rasy kaukaskiej oraz u 1 z 33 (3,3%) pacjentów rasy żółtej], neutropenia występowała jednak u nich częściej i z większym nasileniem. U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV częstość występowania neutropenii ≥ 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 pegylated liposomal + 5-FU/LV u pacjentów po wcześniejszej operacji Whipple'a występowało większe ryzyko poważnych zakażeń po leczeniu produktami leczniczymi ONIVYDE pegylated liposomal + 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 pegylated liposomal + 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 pegylated liposomal wynoszącą 70 mg/m² pc. [30 z 110 (27,3%)] (patrz punkt 5.1).

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

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę produktów leczniczych ONIVYDE pegylated liposomal + 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 (patrz punkt 4.4).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych pacjentom z różnymi nowotworami podawano produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w dawkach do 210 mg/m² pc. Działania niepożądane u tych pacjentów były podobne do zgłaszanych przy zalecanej dawce i schemacie dawkowania.

Zgłaszano przypadki przedawkowania irynotekanu nieliposomowego po dawkach do około dwukrotnej zalecanej dawki terapeutycznej irynotekanu, przy czym przedawkowanie w takiej ilości może być śmiertelne. Najważniejsze zgłaszane działania niepożądane to ciężka neutropenia i nasilona biegunka.

Nie jest znane antidotum na przedawkowanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal. Należy zapewnić maksymalne leczenie wspomagające, aby zapobiec odwodnieniu z powodu biegunki oraz leczyć wszelkie powikłania w postaci zakażeń.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory topoizomerazy I (TOP1). Kod ATC: L01CE02.

Mechanizm działania

Substancją czynną produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal 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 karboksyloesterazę 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.

Działanie farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal zbadano w międzynarodowym, randomizowanym, otwartym, kontrolowanym badaniu klinicznym (NAPOLI-1), w którym testowano dwa schematy leczenia pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami, u których udokumentowano progresję choroby po leczeniu gemcytabiną lub leczeniu uwzględniającym gemcytabinę. Badanie opracowano, aby ocenić kliniczną skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii produktem leczniczym ONIVYDE pegylated liposomal lub leczenia produktami leczniczymi ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą 5-FU/LV.

Pacjenci przydzieleni losowo do grupy ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV otrzymywali co 2 tygodnie produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w dawce 70 mg/m² pc. w postaci infuzji dożylniej przez 90 minut, następnie LV w dawce 400 mg/m² pc. dożylnie przez 30 minut, a następnie 5-FU w dawce 2400 mg/m² pc. dożylnie przez 46 godzin. Pacjentom homozygotycznym pod względem allelu UGT1A1*28 podawano mniejszą dawkę początkową produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal (patrz punkt 4.2). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy 5-FU/LV otrzymywali w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 6-tygodniowego leukoworynę w dawce 200 mg/m² pc. dożylnie przez 30 minut, a następnie 5-FU w dawce 2000 mg/m² pc. dożylnie przez 24 godziny. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy poddawanej monoterapii produktem leczniczym ONIVYDE pegylated liposomal otrzymywali 100 mg/m² pc. w postaci infuzji dożylniej przez 90 minut co 3 tygodnie.

Kluczowymi kryteriami do zakwalifikowania pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z przerzutami do badania klinicznego NAPOLI-1 były: wynik stopnia sprawności w skali Karnofsky'ego (KPS) ≥ 70 , prawidłowe stężenie bilirubiny, aktywność aminotransferaz $\leq 2,5$ -krotności GGN lub ≤ 5 -krotności GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby oraz poziom albuminy $\geq 3,0$ g/dl.

Łącznie 417 pacjentów przydzielono losowo do grupy ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (N = 117), grupy poddawanej monoterapii produktem leczniczym ONIVYDE pegylated liposomal (N = 151) lub grupy 5-FU/LV (N = 149). Dane demograficzne i charakterystyka choroby w momencie rozpoczęcia uczestnictwa były odpowiednio zrównoważone między grupami w badaniu.

W podzielonej losowo populacji, która miała być leczona, mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres 31–87 lat), 57% stanowili mężczyźni, ponadto 61% osób było rasy kaukaskiej, natomiast 33% rasy żółtej. Średni wyjściowy poziom albuminy wynosił 3,6 g/dl, a wyjściowy wynik KPS wynosił 90–100 u 55% pacjentów. W charakterystyce choroby uwzględniono 68% pacjentów z przerzutami do wątroby oraz 31% z przerzutami do płuc; 12% pacjentów nie było wcześniej poddawanych leczeniu nowotworu z przerzutami, 56% pacjentów było poddawanych takiemu leczeniu jednokrotnie, 32% pacjentów było poddawanych takiemu leczeniu co najmniej dwukrotnie.

Pacjenci byli poddawani leczeniu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Podstawową miarą wyników końcowych był całkowity czas przeżycia (ang. *Overall survival*, OS). Dodatkowymi uwzględnionymi miarami wyników końcowych był czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression free survival*, PFS) i wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *Objective response rate*, ORR). Wyniki przedstawiono w tabeli 4. Współczynnik ogólnego przeżycia przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 4 Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu klinicznym NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Całkowity czas przeżycia¹		
Liczba zgonów, n (%)	75 (64)	80 (67)
Mediana OS (miesiące)	6,1	4,2
(95% Przedział ufności (CI))	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ³	0,67 (0,49-0,92)	
Wartość p ⁴	0,0122	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby^{1,2}		
Zgon lub progresja, n (%)	83 (71)	92 (77)
Mediana PFS (miesiące)	3,1	1,5
(95% CI)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ³	0,56 (0,41-0,75)	
Wartość p ⁴	0,0001	
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95% CI wskaźnika ⁵	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Różnica we wskaźniku (95% CI) ⁵	15,4 (8,5; 22,3)	
Wartość p ⁶	<0,0001	

¹ Mediana to oszacowana metodą Kaplana-Meiera mediana czasu przeżycia.

² Według wytycznych RECIST, wer. 1.1.

³ Analiza za pomocą modelu Coxa.

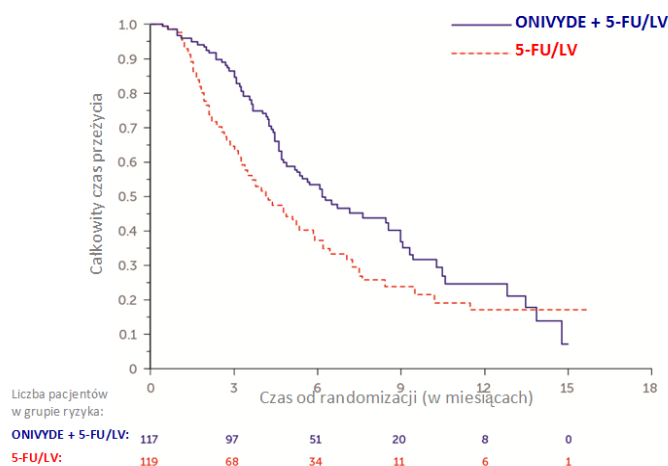
⁴ Test log-rank bez stratyfikacji.

⁵ Na podstawie aproksymacji normalnej.

⁶ Dokładny test Fishera.

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

Rysunek 1 Całkowity czas przeżycia



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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu gruczolakoraka trzustki (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Otoczenie irynotekanu liposomami wydłuża okres występowania w krążeniu i ogranicza dystrybucję w porównaniu z irynotekaniem nieliposomowym.

Zmiany parametrów farmakokinetycznych irynotekanu i SN-38 całkowitego w osoczu oceniono u pacjentów cierpiących na nowotwór przyjmujących produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w dawkach od 50 do 155 mg/m² pc. Parametry farmakokinetyczne całkowitego irynotekanu i SN-38, po podaniu produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal w dawce 70 mg/m² pc. przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Podsumowanie średniego (\pm odchylenie standardowe) całkowitego irynotekanu i całkowitego SN-38

Analityt	Parametry farmakokinetyczne	Jednostka	ONIVYDE pegylated liposomal, śr. geom. (95% CI) ^a 70 mg/m ² pc. (n=353) ^b	Irynotekan nieliposomowy, śr. (SD) 125 mg/m ² pc. (n=99) ^c
Irynotekan całkowity	AUC	godz.x ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Klirens (CL)	l/godz./m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Objętość (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	efektywny t _{1/2}	godz.	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
SN-38 całkowity	AUC	godz.x ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C _{max}	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	efektywny t _{1/2}	godz.	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SD = odchylenie standardowe

AUC = pole powierzchni pod krzywą stężenia w osoczu (ekstrapolowany do nieskończoności dla produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal i AUC_{24godz.} dla irynotekanu nieliposomowego)

C_{max}= maksymalne stężenie w osoczu

efektywny t_{1/2}= efektywny okres półtrwania

^a Wartości oszacowane na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji.

^bn = 353 odnosi się do wszystkich uczestników włączonych do analizy farmakokinetycznej populacji

^c Wartości uzyskane na podstawie opublikowanych danych [Schaaf LJ i in. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91].

Dystrybucja

Bezpośredni pomiar irynotekanu liposomowego wykazuje, że 95% irynotekanu pozostaje w krążeniu w postaci otoczonej liposomami. Irynotekan nieliposomowy charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji (138 l/m²). Objętość dystrybucji produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal w dawce 70 mg/m² pc. wynosiła 2,6 l/m², co sugeruje, że występowanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal ogranicza się w dużej mierze do płynu w układzie naczyniowym. Wiązanie produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal z białkami osocza jest minimalne (<0,44% całkowitego irynotekanu w produkcie leczniczym ONIVYDE pegylated liposomal). Wiązanie irynotekanu nieliposomowego z białkami osocza jest umiarkowane (od 30% do 68%), natomiast SN-38 wiąże się silnie z białkami osocza ludzkiego (około 95%).

Metabolizm

Irynotekan uwalniany z otoczek liposomowych podlega przemianom metabolicznym podobnym do zgłaszanych w przypadku irynotekanu nieliposomowego.

W konwersji metabolicznej irynotekanu do aktywnego metabolitu SN-38 uczestniczą enzymy — karboksyloesterazy. Badania *in vitro* wykazały, że irynotekan, SN-38 oraz inny metabolit, pochodna kwasu karboksylowego aminopentanowego (APC), nie powodują hamowania izoenzymów cytochromu P-450. SN-38 jest następnie sprzęgany głównie przez enzym UDP-glukuronozylotransferazę 1A1 (UGT1A1), tworząc metabolit — glukuronid. Aktywność enzymu UGT1A1 jest obniżona u osób z polimorfizmem genetycznym prowadzącym do zmniejszonej

aktywności enzymów, np. w przypadku występowania polimorfizmu genu UGT1A1*28. W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów przyjmujących produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal z użyciem wyników dla podgrupy poddanej testom z genotypowaniem UGT1A1*28, przy czym w analizie uwzględniono mniejszą dawkę podawaną pacjentom homozygotycznym pod względem allelu UGT1A1*28, u pacjentów homozygotycznych (N = 14) i niehomozygotycznych (N = 244) pod względem tego allelu całkowite średnie stężenia SN-38 w stanie równowagi wynosiły odpowiednio 1,06 i 0,95 ng/ml.

Eliminacja

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

Wydalenie z moczem irynotekanu nieliposomowego wynosi od 11% do 20%, dla SN-38 to <1%, a dla glukuronidu SN-38 — 3%. Łączne wydalenie z żółcią oraz z moczem irynotekanu i jego metabolitów (SN-38 i glukuronidu SN-38) w okresie 48 godzin po podaniu irynotekanu nieliposomowego u dwóch pacjentów wynosiło od około 25% (100 mg/m²) do 50% (300 mg/m²).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono oddzielnego badania farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizie farmakokinetycznej populacji łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na ekspozycję na całkowity SN-38 po uwzględnieniu powierzchni ciała (pc.). W analizie uwzględniono 68 pacjentów z umiarkowanymi (CLcr 30–59 ml/min) i 147 pacjentów z łagodnymi (CLcr 60–89 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, a także 135 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CLcr >90 ml/min). Brak wystarczających danych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr <30 ml/min), aby ocenić ich wpływ na farmakokinetykę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono oddzielnego badania farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W analizie farmakokinetycznej populacji u pacjentów z wyjściowymi stężeniami bilirubiny całkowitej wynoszącymi 1–2 mg/dl (n = 19) średnie stężenia w stanie równowagi całkowitego SN-38 wzrosły o 37% (odpowiednio: 0,98 [95%CI: 0,94–1,02] i 1,29 [95%CI: 1,11–1,5] ng/ml) w porównaniu z pacjentami z wyjściowymi stężeniami bilirubiny całkowitej wynoszącymi <1 mg/dl (n = 329); nie odnotowano jednak wpływu podwyższonych stężeń ALAT/AspAT na całkowite stężenia SN-38. Brak dostępnych danych u pacjentów z całkowitym stężeniem bilirubiny większym od GGN ponad 2-krotnie.

Inne szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Z analizy farmakokinetycznej populacji pacjentów w wieku od 28 do 87 lat, z których 11% było w wieku ≥75 lat, wynika, że wiek nie miał znaczącego klinicznie wpływu na ekspozycję na irynotekan i SN-38.

Z analizy farmakokinetycznej populacji pacjentów, w której było 196 mężczyzn i 157 kobiet wynika, że płeć nie miała znaczącego klinicznie wpływu na ekspozycję na irynotekan i SN-38, po uwzględnieniu powierzchni ciała (pc.).

Pochodzenie etniczne

Z analizy farmakokinetycznej populacji wynika, że u pacjentów rasy żółtej stężenie całkowite irynotekanu w stanie równowagi było o 56% mniejsze (odpowiednio: 3,93 [95% CI: 3,68–4,2] i 1,74 [95% CI: 1,58–1,93] mg/l), a stężenie całkowite SN-38 w stanie równowagi było o 8% większe (odpowiednio: 0,97 [95% CI: 0,92–1,03] i 1,05 [95% CI: 0,98–1,11] ng/ml) niż u pacjentów rasy kaukaskiej.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W analizie połączonych danych uzyskanych dla 353 pacjentów wyższe stężenie C_{max} SN-38 w osoczu wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia neutropenii, a wyższe stężenie C_{max} całkowitego irynotekanu w osoczu wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia biegunki.

W badaniu klinicznym mającym na celu wykazanie skuteczności produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal ekspozycja na większe stężenia całkowite irynotekanu i SN-38 w osoczu w grupie leczonej produktami leczniczymi ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV wiązała się z dłuższymi okresami OS i PFS, jak również wyższą wartością ORR (wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu dawki pojedynczej oraz dawek wielokrotnych u myszy, szczurów i psów wykazano, że toksyczność dotyczyła przewodu pokarmowego oraz krwi i układu krwiotwórczego. Ciężkość tego działania była zależna od dawki i odwracalna. Dawka, po której nie zaobserwowano występowania szkodliwego działania (ang. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) u szczurów i psów po 90 min infuzji dożylniej produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal raz na 3 tygodnie przez 18 tygodni wynosiła 155 mg/m² pc.

W badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzonych na psach produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal nie wykazał wpływu na parametry sercowo-naczyniowe, hemodynamiczne, elektrokardiograficzne ani oddechowe w dawkach do 18 mg/kg mc. lub 360 mg/m² pc. W badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych przeprowadzonych na szczurach nie stwierdzono toksycznego wpływu na OUN.

Możliwość działania genotoksycznego i rakotwórczego

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal. Irynotekan nieliposomowy i SN-38 wykazały działanie genotoksyczne *in vitro* w teście aberracji chromosomalnych przeprowadzonym na komórkach CHO, jak również *in vivo* w teście mikrojąderki u myszy. W innych badaniach irynotekanu wykazano jednak, że jest on pozbawiony jakiegokolwiek mutagennego potencjału w teście Ames.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal. W przypadku irynotekanu nieliposomowego podawanego szczurom raz w tygodniu przez 13 tygodni w dawce maksymalnej wynoszącej 150 mg/m² pc. nie zgłoszono występowania guzów związanych z leczeniem 91 tygodni po jego zakończeniu. W takich warunkach pojawiła się znacząca tendencja liniowa zależnego od dawki łącznego występowania polipów podścieliskowych błony śluzowej rogu macicy i mięsaków podścieliskowych błony śluzowej macicy. Ze względu na mechanizm działania irynotekanu uważa się za substancję potencjalnie rakotwórczą.

Toksyczny wpływ na rozród

Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal.

Irynotekan nieliposomowy wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików w dawkach mniejszych od dawek terapeutycznych dla ludzi. Młode leczonych szczurów z widocznymi nieprawidłowościami zewnętrznymi wykazywały spadek płodności. Nie zaobserwowano tego u młodych o prawidłowej morfologii. U ciężarnych szczurów wystąpił spadek masy łożyska, a u potomstwa zmniejszenie żywotności płodu i zwiększenie zaburzeń behawioralnych.

Irynotekan nieliposomowy powodował atrofię męskich narządów płciowych zarówno u szczurów, jak i psów, po wielokrotnym codziennym podawaniu dawek wynoszących odpowiednio 20 mg/kg mc. i 0,4 mg/kg mc. Działanie to było odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Lipidy tworzące liposomy

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

N-(karbonylo-metoksypolietylenowy glikol-2000)-1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE)

Inne substancje pomocnicze:

Ośmiosiarczan sacharozy

Kwas 2-[4-(2-hydroksyetylo)piperazyno-1-ilo]etanosulfonowy (bufor HEPES)

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Po rozcieńczeniu

Stabilność chemiczna i fizyczna rozcieńczonej dyspersji do infuzji została potwierdzona w temperaturze 15°C – 25°C do 6 godzin lub w lodówce (2°C – 8°C) przez maksymalnie 24 godziny. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać natychmiast. Jeśli nie zostanie on wykorzystany natychmiast za czas i warunki przechowywania w trakcie stosowania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana typu I z szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem z kapslem typu *flip-off*, zawierająca 10 ml koncentratu.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

Przygotowanie i podawanie dyspersji

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

Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal należy podawać przed produktem leczniczym LV, po którym z kolei podaje się produkt leczniczy 5-FU. Produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal nie wolno podawać poprzez wstrzyknięcie w bolusie ani w postaci nierozcieńczonej dyspersji.

Podczas przygotowywania produktu leczniczego do infuzji należy stosować technikę aseptyczną. Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Należy uważać, aby nie doszło do wynaczynienia, a miejsce infuzji należy monitorować w celu wykrycia oznak stanu zapalnego. Jeśli dojdzie do wynaczynienia, zaleca się przepłukanie tego miejsca roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i (lub) jałową wodą oraz przyłożenie lodu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1130/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 października 2016 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2021 r.

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

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
DSPC
Cholesterol
MPEG-2000-DSPE
Ośmiosiarczan sacharozy
Bufor HEPES
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji.
43 mg/10 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Onivyde pegylated liposomal (irynotekan) nie jest równoważny z preparatami nieliposomowymi. Nie wolno ich stosować zamiennie.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Produkt cytotoksyczny: postępować ostrożnie; przestrzegać specjalnych środków ostrożności podczas usuwania.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1130/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODAWANIA

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji
irynotekan
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

43 mg/10 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ONIVYDE pegylated liposomal i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ONIVYDE pegylated liposomal
3. Jak stosować lek ONIVYDE pegylated liposomal
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ONIVYDE pegylated liposomal
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ONIVYDE pegylated liposomal i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek ONIVYDE pegylated liposomal i jak działa

ONIVYDE pegylated liposomal jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną — irynotekan. Ta substancja czynna jest utrzymywana w niewielkich cząsteczkach lipidowych (tłuszczowych) zwanych liposomami.

Irynotekan należy do grupy leków przeciwnowotworowych zwanych „inhibitorami topoiizomerazy”. Blokuje enzym o nazwie topoiizomeraza I, który uczestniczy w podziale DNA. Zapobiega to namnażaniu i wzrostowi komórek nowotworowych, które w końcu giną.

Liposomy powinny gromadzić się w obrębie guza i powoli uwalniać lek w czasie, dzięki czemu będzie on dłużej działał.

W jakim celu stosuje się lek ONIVYDE pegylated liposomal

Lek ONIVYDE pegylated liposomal jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami (rakiem trzustki, który rozprzestrzenił się już na inne narządy ciała), u których wcześniej stosowano leczenie przeciwnowotworowe z użyciem leku o nazwie gemcytabina. Lek ONIVYDE pegylated liposomal jest stosowany w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi o nazwie 5-fluorouracyl i leukoworyna.

W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących działania leku ONIVYDE pegylated liposomal lub przyczyn, z jakich został on przepisany, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ONIVYDE pegylated liposomal

Należy dokładnie przestrzegać wszystkich instrukcji lekarza. Mogą się one różnić od informacji ogólnych zawartych w tej ulotce.

Kiedy nie stosować leku ONIVYDE pegylated liposomal:

- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężkie uczulenie na irynotekan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku ONIVYDE pegylated liposomal należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent chorował kiedykolwiek na schorzenia wątroby lub na żółtaczkę;
- jeśli pacjent chorował kiedykolwiek na chorobę płuc lub przyjmował leki (czynniki stymulujące powstawanie kolonii) w celu zwiększenia liczby krwinek lub poddawany był radioterapii;
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki (patrz punkt „Lek ONIVYDE pegylated liposomal a inne leki”);
- jeśli pacjent planuje szczepienie, ponieważ wielu szczepionek nie wolno podawać podczas chemioterapii;
- jeśli pacjent jest na diecie o kontrolowanej zawartości sodu, ponieważ ten lek zawiera sól.

Podczas stosowania leku ONIVYDE pegylated liposomal należy niezwłocznie zgłosić lekarzowi lub pielęgniarce:

- jeśli wystąpią nagły brak tchu, zaczerwienienie, ból głowy, wysypka skórna lub pokrzywka (swędząca wysypka z nabrzniętymi czerwonymi wypryskami, które pojawiły się nagle na skórze), swędzenie, obrzęk wokół oczu, ucisk w klatce piersiowej lub gardle w trakcie albo wkrótce po infuzji;
- jeśli wystąpią gorączka, dreszcze lub inne objawy zakażenia;
- jeśli wystąpi biegunka z częstymi płynnymi stolcami, której nie można kontrolować po 12–24 godzinach od podania leku (patrz poniżej);
- jeśli wystąpią duszności lub kaszel;
- jeśli wystąpią objawy zakrzepu krwi, takie jak nagły ból i obrzęk nogi lub ramienia, nagły napad kaszlu, ból w klatce piersiowej lub trudności w oddychaniu.

Co należy zrobić w przypadku biegunki

Gdy tylko wystąpi pierwszy płynny stolec, należy zacząć pić duże ilości płynów nawadniających (np. wody, wody sodowej, napojów gazowanych, zupy), aby uniknąć utraty z organizmu zbyt dużej ilości płynów i soli. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, aby zalecił odpowiednie leczenie. Lekarz może przepisać lek zawierający loperamid, aby rozpocząć leczenie w domu, ale nie wolno go stosować przez czas dłuższy niż 48 kolejnych godzin. Jeśli luźny stolec się utrzymuje, należy skontaktować się z lekarzem.

Badania krwi i inne badania medyczne

Przed rozpoczęciem stosowania leku ONIVYDE pegylated liposomal lekarz prowadzący zleci badania krwi (lub inne badania medyczne), aby ustalić najlepszą dawkę początkową dla pacjenta. Potrzebne też będą dalsze badania (krwi lub inne) w trakcie leczenia, aby lekarz mógł kontrolować poziomy krwinek i ocenić odpowiedź na leczenie. Lekarz może dostosowywać dawkę lub leczenie.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku ONIVYDE pegylated liposomal nie jest zalecane u młodzieży i dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Lek ONIVYDE pegylated liposomal a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczególnie ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmował wcześniej irynotekan w jakiegokolwiek postaci.

Leku ONIVYDE pegylated liposomal nie wolno stosować zamiast innych leków zawierających irynotekan, ponieważ działa on inaczej, gdy jest zawarty w liposomach, niż gdy jest przyjmowany w wolnej postaci.

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta już stosuje się lub ostatnio stosowano chemioterapię i (lub) radioterapię albo leczenie lekiem przeciwgrzybiczym flucytozyną.

Również szczególnie ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi o jednoczesnym stosowaniu następujących leków, ponieważ zmniejszają one stężenie irynotekanu w organizmie:

- fenytoina, fenobarbital lub karbamazepina (leki używane do leczenia konwulsji i napadów);
- ryfampicyna i ryfabutyna (leki stosowane w leczeniu gruźlicy);
- ziele dziurawca zwyczajnego (lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji i obniżenia nastroju).

Szczególnie ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi o jednoczesnym stosowaniu następujących leków, ponieważ zwiększają one stężenie irynotekanu w organizmie:

- ketokonazol, itrakonazol lub worykonazol (leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych);
- klarytromycyna (antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych);
- indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, atazanawir (leki przeciwko zakażeniu wirusem HIV);
- regorafenib (lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów raka);
- telaprewir (lek stosowany w leczeniu zapalenia wątroby typu C);
- nefazodon (lek stosowany w leczeniu depresji i obniżenia nastroju);
- gemfibrozyl (lek stosowany w leczeniu wysokich poziomów tłuszczu we krwi).

Stosowanie leku ONIVYDE pegylated liposomal z jedzeniem i pićm

Podczas przyjmowania leku ONIVYDE pegylated liposomal należy unikać jedzenia grejpfrutów i picia soku grejpfrutowego, ponieważ może to spowodować zwiększenie stężenia irynotekanu w organizmie.

Ciąża, karmienie piersią i płodność

Kobiety w ciąży nie powinny przyjmować leku ONIVYDE pegylated liposomal, ponieważ może on zaszkodzić dziecku. Należy poinformować lekarza o ciąży lub podejrzeniu ciąży. W przypadku planowania zajścia w ciążę należy poradzić się lekarza. Pacjentki otrzymujące lek ONIVYDE pegylated liposomal nie powinny karmić piersią przez jeden miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Przed zastosowaniem tego produktu należy porozmawiać z lekarzem o ewentualnym ryzyku związanym z tym lekiem oraz możliwościach pozwalających na zachowanie zdolności posiadania potomstwa.

W trakcie przyjmowania leku ONIVYDE pegylated liposomal i przez siedem miesięcy po jego zakończeniu należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji odpowiadającą pacjentce, aby zapobiec zajściu w ciążę w tym okresie. Mężczyźni w trakcie przyjmowania leku ONIVYDE pegylated liposomal i przez 4 miesiące po jego zakończeniu powinni stosować prezerwatywy.

Pacjentka powinna powiadomić lekarza prowadzącego, jeżeli karmi piersią. Kobiety karmiące piersią nie mogą przyjmować leku ONIVYDE pegylated liposomal, ponieważ może on zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek ONIVYDE pegylated liposomal może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn (może powodować senność, zawroty głowy i wyczerpanie). Jeśli pacjent odczuwa senność, zawroty głowy i wyczerpanie, powinien unikać prowadzenia pojazdów, obsługiwania maszyn oraz wykonywania innych zadań wymagających skupienia uwagi.

Lek ONIVYDE pegylated liposomal zawiera sód

Ten lek zawiera 33,1 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce. Odpowiada to 1,65% zalecanej maksymalnej dobowej dawki sodu w diecie u osoby dorosłej.

3. Jak stosować lek ONIVYDE pegylated liposomal

Lek ONIVYDE pegylated liposomal może być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny przeszkolony w zakresie podawania leków przeciwnowotworowych. Należy dokładnie przestrzegać wszystkich instrukcji lekarza lub pielęgniarki.

Lekarz zdecyduje o dawkach podawanych pacjentowi.

Lek ONIVYDE pegylated liposomal jest podawany w kroplówce (infuzji) do żyły jako pojedyncza dawka; podawanie powinno trwać przynajmniej 90 minut.

Po podaniu leku ONIVYDE pegylated liposomal pacjentowi podane zostaną dwa inne leki: leukoworyna i 5-fluorouracyl.

Leczenie to będzie powtarzane co dwa tygodnie.

W określonych przypadkach wymagane mogą być mniejsze dawki lub dłuższe odstępy między podaniem kolejnych dawek.

U pacjenta może zostać zastosowana premedykacja przeciwko nudnościom i wymiotom. Jeśli u pacjenta wystąpiły poty, skurcze brzucha i ślinienie wraz z wczesnymi, częstymi, płynnymi stolcami podczas wcześniejszego podawania leku ONIVYDE pegylated liposomal, pacjent może otrzymać dodatkowe leki przed lekiem ONIVYDE pegylated liposomal, aby zapobiec tym objawom lub je ograniczyć w kolejnych cyklach leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Ważne jest, aby mieć świadomość, jakie mogą być te działania niepożądane.

Lekarz może także przepisać inne leki, aby ułatwić kontrolowanie działań niepożądanych.

Należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, jeśli wystąpią jakiegokolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych:

- obrzęk pod skórą (obrzęk naczynioruchowy) i (lub) objawy możliwych reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych, takich jak nagły brak tchu, zaczerwienienie, nudności, ból głowy, wysypka skórna lub pokrzywka (swędząca wysypka z nabrzniętymi czerwonymi wypryskami, które pojawiły się nagle na skórze), swędzenie, obrzęk wokół oczu, ucisk w klatce piersiowej lub gardle w trakcie albo wkrótce po infuzji. Ciężkie reakcje alergiczne mogą zagrażać życiu. Może być konieczne zatrzymanie infuzji oraz zastosowanie leczenia lub obserwacji w celu wykrycia działań niepożądanych.
- gorączka, dreszcze i objawy zakażenia (ponieważ może to wymagać natychmiastowego leczenia);
- silna, utrzymująca się biegunka (częste płynne stolce) — patrz punkt 2.

Mogą wystąpić inne następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- Mała liczba krwinek białych (neutropenia i leukopenia), mała liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- Mała liczba płytek krwi (małopłytkowość)
- Biegunka (częste luźne lub wodniste stolce)
- Nudności i wymioty
- Ból żołądka lub w okolicy jelit
- Owrzodzenie jamy ustnej
- Utrata masy ciała
- Utrata apetytu
- Utrata płynów ustrojowych (odwodnienie)
- Niski poziom soli (elektrolitów) w organizmie (np. potasu, magnezu)
- Nadmierne wypadanie włosów
- Zmęczenie
- Zawroty głowy
- Obrzęk i zatrzymywanie płynów w tkankach miękkich (obrzęk obwodowy)
- Bolesność i obrzęk błony śluzowej układu pokarmowego (zapalenie błony śluzowej)
- Gorączka
- Ogólne osłabienie

Często (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 osób)

- Dreszcze
- Zakażenia, np. zakażenia grzybicze jamy ustnej (kandydoza jamy ustnej), gorączka z małą liczbą krwinek białych (gorączka neutropeniczna), zakażenia związane z dożylnym podawaniem produktu
- Zapalenie żołądka i jelit
- Ogólnoustrojowe zapalenie, spowodowane zakażeniem (posocznica)
- Powikłania ogólnoustrojowego zapalenia mogące zagrażać życiu (wstrząs septyczny)
- Zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- Mała liczba podgrupy krwinek białych zwanych limfocytami, pełniących ważną funkcję w układzie odpornościowym (limfopenia)
- Obniżenie poziomu niektórych soli (elektrolitów) w organizmie (np. fosforanów, sodu)
- Niski poziom cukru we krwi (hipoglikemia)
- Bezsenność
- Nieprzyjemny smak w ustach
- Zespół zwany zespołem cholinergicznym, w którym występują poty, ślinienie się i skurcze brzucha
- Niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie tętnicze)
- Utworzenie zakrzepu w żyłę głębokiej (zakrzepica żył głębokich), zablokowanie głównej tętnicy płucnej lub jednego z jej odgałęzień (zator tętnicy płucnej), a także blokada spowodowana przez zakrzep w innym miejscu układu krążenia (zator)
- Trudności w mówieniu, chrypka lub dyszący głos
- Dusznosc
- Zapalenie jelit
- Żylaki odbytu (hemoroidy)
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej) w wynikach laboratoryjnych badań krwi
- Zwiększenie stężenia bilirubiny (pomarańczowo-żółty barwnik, zbędny produkt normalnego rozpadu krwinek czerwonych) w innych pomiarach laboratoryjnych dotyczących czynności wątroby
- Podwyższenie wartości innych pomiarów laboratoryjnych (zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego) dotyczących czynności układu krzepnięcia krwi
- Za małe poziomy albuminy (głównego białka w organizmie) we krwi
- Swędzenie

- Nagłe problemy dotyczące czynności nerek, mogące prowadzić do gwałtownego pogorszenia lub utraty czynności nerek
- Nieprawidłowa reakcja na infuzję powodująca objawy, takie jak brak tchu, zaczerwienienie, ból głowy, ucisk w klatce piersiowej lub gardle
- Nieprawidłowe zatrzymywanie płynów w organizmie powodujące opuchliznę tkanek (obrzęk)

Niezbyt często (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 100 osób)

- Ogólnoustrojowe zapalenie spowodowane zakażeniem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych (posocznica w następstwie zakażenia dróg żółciowych)
- Reakcja alergiczna na lek ONIVYDE pegylated liposomal (substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą)
- Zmniejszona dostępność tlenu w tkankach organizmu
- Zapalenie przełyku (przewodu łączącego gardło z żołądkiem)
- Tworzenie się lub obecność zakrzepu w naczyniu krwionośnym — żyły lub tętnicy (zakrzepica)
- Zapalenie błony śluzowej odbytnicy (zakończenia jelita grubego)
- Pokrzywka (napuchnięte czerwone wypryski)
- Wysypka skórna
- Wysypka charakteryzująca się płaskim zaczerwienionym obszarem na skórze pokrytym wypryskami (wysypka plamisto-grudkowa)
- Zmiana zabarwienia płytek paznokci

Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zaczerwienienie skóry

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ONIVYDE pegylated liposomal

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po rozcieńczeniu koncentratu na potrzeby infuzji w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań lub roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) uzyskaną dyspersję należy wykorzystać jak najszybciej, można ją jednak przechowywać w temperaturze otoczenia (od 15°C do 25°C) przez maksymalnie 6 godzin. Rozcieńczoną dyspersję do infuzji można przed użyciem przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) przez maksymalnie 24 godziny. Należy ją chronić przed światłem i nie wolno jej zamrażać.

Tego leku nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ONIVYDE pegylated liposomal

- Substancją czynną leku jest irynotekan. Jedna fiołka 10 ml koncentratu zawiera 43 mg bezwodnego irynotekanu, wolnej zasady (w postaci soli siarczanu sacharozy w pegylowanych liposomach).
- Pozostałe składniki to: 1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC), cholesterol, N-(karbonylo-metoksypolietylenowy glikol-2000)-1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE), ośmiosiarczan sacharozy, kwas 2-[4-(2-hydroksyetylo)piperazyno-1-ilo]jetanosulfonowy (bufor HEPES), chlorek sodu i woda do wstrzykiwań. Lek ONIVYDE pegylated liposomal zawiera sól; jeśli pacjent jest na diecie o kontrolowanej zawartości sodu powinien zapoznać się z punktem 2.

Jak wygląda lek ONIVYDE pegylated liposomal i co zawiera opakowanie

Lek ONIVYDE pegylated liposomal jest dostarczany w postaci białej lub żółtawej, nieprzezroczystej, izotonicznej dyspersji liposomowej w szklanej fiołce.

Każde opakowanie zawiera jedną fiołkę z 10 ml koncentratu.

Podmiot odpowiedzialny

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

Wytwórca

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

Lietuva

UAB "SERVIER PHARMA"
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

България

Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Česká republika

Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5246700

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: + 372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 939 1000

España

Laboratorios Servier S.L.
Tel: + 34 91 748 96 30

France

Les Laboratoires Servier
Tél: + 33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska

Servier Pharma, d. o. o.
Tel: + 385 (0)1 3016 222

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: + 353 (0)1 663 8110

Ísland

Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

Servier Italia S.p.A.
Tel: + 39 (06) 669081

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

Norge

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich

Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska

Servier Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 (0) 22 594 90 00

Portugal

Servier Portugal, Lda
Tel: + 351 21 312 20 00

România

Servier Pharma SRL
Tel: + 4 021 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d. o. o.
Tel: + 386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel: + 421 2 5920 41 11

Suomi/Finland

Servier Finland Oy
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

Servier Sverige AB
Tel : +46 (0)8 522 508 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Servier Laboratories (Ireland) Ltd
Tel: +44 (0)1753 666409

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**Jak przygotować i podawać produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal**

- Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal jest dostarczany w postaci jałowej dyspersji liposomowej w stężeniu 4,3 mg/ml, który przed podaniem należy rozcieńczyć stosując igłę o rozmiarze nie większym niż 21 G. Produkt leczniczy należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań lub roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml

(0,9%), aby przygotować dyspersję o odpowiedniej dawce produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal rozcieńczoną do objętości końcowej wynoszącej 500 ml. Rozcieńczoną dyspersję należy wymieszać poprzez delikatne odwracanie.

- Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal należy podawać przed leukoworyną, po której z kolei podaje się 5-fluorouracyl. Produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal nie wolno podawać poprzez wstrzyknięcie w bolusie ani w postaci nierozcieńczonej dyspersji.
- Podczas przygotowywania produktu leczniczego do infuzji należy stosować technikę aseptyczną. Produkt leczniczy ONIVYDE pegylated liposomal jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać jak najszybciej po rozcieńczeniu. Rozcieńczoną dyspersję do infuzji można przechowywać przed użyciem w temperaturze pokojowej (od 15°C do 25°C) do 6 godzin lub w lodówce (2°C – 8°C) przez maksymalnie 24 godziny. Należy ją chronić przed światłem i nie wolno jej zamrażać.
- Należy uważać, aby nie doszło do wynaczynienia, a miejsce infuzji należy monitorować w celu wykrycia oznak stanu zapalnego. Jeśli dojdzie do wynaczynienia, zaleca się przepłukanie tego miejsca roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i (lub) jałową wodą oraz przyłożenie lodu.

Jak postępować z produktem leczniczym ONIVYDE pegylated liposomal i jak go usuwać

- ONIVYDE pegylated liposomal jest cytotoksycznym lekiem, dlatego postępując z nim, należy zachować ostrożność. Podczas przygotowywania produktu leczniczego ONIVYDE pegylated liposomal lub podawania go zaleca się stosowanie rękawic, okularów i odzieży ochronnej. W razie kontaktu dyspersji ze skórą należy ją natychmiast dokładnie umyć wodą z mydłem. W razie kontaktu dyspersji z błonami śluzowymi należy je dokładnie przepłukać wodą. Kobiety z personelu będące w ciąży nie powinny przygotowywać i (lub) podawać leku ONIVYDE pegylated liposomal ze względu na jego właściwości cytotoksyczne.
- Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących irynotekanu (w postaci liposomalnej), wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Wobec dostępnych danych dotyczących reakcji nadwrażliwości: obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/rzekomoanafilaktyczna oraz reakcja skórna (wysypka, pokrzywka, rumień i świąd), pochodzących z badań klinicznych, piśmiennictwa, spontanicznych zgłoszeń i wobec prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uważa możliwość związku przyczynowego między stosowaniem irynotekanu (w postaci liposomalnej) i wystąpieniem takich reakcji za przynajmniej uzasadnioną. Komitet PRAC wywnioskował, że druki informacyjne dla produktów zawierających irynotekan (w postaci liposomalnej) powinny być odpowiednio poprawione.

Wobec dostępnych danych dotyczących interakcji lekowych z flucytozyną, prekursorem 5-fluorouracylu, pochodzących z piśmiennictwa i wobec prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uważa możliwość interakcji między irynotekaniem (w postaci liposomalnej) i flucytozyną za przynajmniej uzasadnioną. Komitet PRAC wywnioskował, że druki informacyjne dla produktów zawierających irynotekan (w postaci liposomalnej) powinny być odpowiednio poprawione.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących irynotekanu (w postaci liposomalnej) komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) irynotekan (w postaci liposomalnej) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.