

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Pomocná látka se známým účinkem

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

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní disperzi.

Bílá až mírně nažloutlá neprůhledná izotonická lipozomální disperze.

Koncentrát má pH 7,2 a osmolalitu 295 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba metastazujícího adenokarcinomu pankreatu, v kombinaci s fluoruracilem (5-FU) a leukovorinem (LV), u dospělých pacientů, u nichž došlo k progresi po terapii založené na gemcitabinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

Dávkování

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal, leukovorin a fluoruracil se mají podávat postupně. Doporučená dávka a režim přípravku ONIVYDE pegylated liposomal je 70 mg/m² intravenózně po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut a poté 5-FU 2400 mg/m² intravenózně po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se nemá podávat jako monoterapie.

Sníženou počáteční dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal (irinotekanu) 50mg/m² je třeba zvážit u pacientů, o nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1*28 (viz body 4.8 a 5.1). V následných cyklech je třeba zvážit zvýšení dávky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 70 mg/m², pokud je tolerována.

Premedikace

Doporučuje se, aby pacienti dostali premedikaci standardními dávkami dexamethasonu (nebo ekvivalentním kortikosteroidem) společně s antagonistou 5-HT₃ (nebo jiným antiemetikem) alespoň 30 minut před infuzí přípravku ONIVYDE pegylated liposomal.

Úprava dávkování

Každá úprava dávky má být založena na nejhorší předchozí toxicitě. Úprava dávky LV není nutná. U toxicit 1. a 2. stupně se úpravy dávek nedoporučují. Úpravy dávek, viz souhrn v tabulce 1 a tabulce 2, se doporučují ke zvládnutí toxicity 3. a 4. stupně souvisejících s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal.

U pacientů, kteří zahájí léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal v dávce 50 mg/m² a dávka se jim nezvyšuje na 70 mg/m², se doporučuje první snížení dávky na 43 mg/m² a druhé snížení dávky na 35 mg/m². U pacientů, u nichž je nutné další snížení dávky, se má léčba ukončit.

U pacientů, o nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1*28 a jsou během prvního léčebného cyklu (snížená dávka 50 mg/m²) bez lékových toxicit, lze dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal v následných cyklech zvýšit na celkovou dávku 70 mg/m² na základě individuální tolerance pacienta.

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávek při léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV u toxicit 3–4. stupně u pacientů, kteří nejsou homozygoty alely UGT1A1*28

<i>Stupeň toxicity (hodnota) podle NCI CTCAE v. 4.0¹</i>	Úprava přípravku ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (u pacientů, kteří nejsou homozygoty alely UGT1A1*28)	
Hematologické toxicity		
<u>Neutropenie</u>	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud nebude absolutní počet neutrofilů ≥ 1500 buněk/mm ³ .	
<u>3. stupeň nebo 4. stupeň (< 1000 buněk/mm³) nebo febrilní neutropenie</u>	<i>První výskyt</i>	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m ² . Snižte dávku 5-FU o 25 % (1800 mg/m ²).
	<i>Druhý výskyt</i>	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² . Snižte dávku 5-FU o dalších 25 % (1350 mg/m ²).
	<i>Třetí výskyt</i>	Ukončete léčbu.
<u>Trombocytopenie</u> <u>Leukopenie</u>	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud nebude počet trombocytů ≥ 100 000/mm ³ . Úpravy dávek u leukopenie a trombocytopenie jsou založeny na stupních toxicity podle Obecných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody Národního onkologického ústavu (NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) a jsou stejné jako výše uvedená doporučení pro neutropenii.	
Nehematologické toxicity ²		
<u>Průjem</u>	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud průjem nedosáhne ≤ 1. stupně (o 2–3 stolice/den více než v době před léčbou).	
<u>2. stupeň</u>	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud průjem nedosáhne ≤ 1. stupně (o 2–3 stolice/den více než v době před léčbou).	

<i>Stupeň toxicity (hodnota) podle NCI CTCAE v. 4.0¹</i>	Úprava přípravku ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (u pacientů, kteří nejsou homozygoty alely UGT1A1*28)	
<i>3. nebo 4. stupeň</i>	<i>První výskyt</i>	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m ² . Snižte dávku 5-FU o 25 % (1800 mg/m ²).
	<i>Druhý výskyt</i>	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² . Snižte dávku 5-FU o dalších 25 % (1350 mg/m ²).
	<i>Třetí výskyt</i>	Ukončete léčbu.
<u>Nauzea/zvracení</u>	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud nauzea/zvracení nedosáhne ≤ 1. stupně nebo stavu na začátku léčby.	
<i>3. nebo 4. stupeň (navzdory antiemetické terapii)</i>	<i>První výskyt</i>	Optimalizujte antiemetickou terapii. Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m ² .
	<i>Druhý výskyt</i>	Optimalizujte antiemetickou terapii. Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² .
	<i>Třetí výskyt</i>	Ukončete léčbu.
<u>Jaterní, renální, respirační nebo jiné² toxicity</u> <i>3. nebo 4. stupeň</i>	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud se nežádoucí účinek nezmírní na ≤ 1. stupeň.	
	<i>První výskyt</i>	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 50 mg/m ² . Snižte dávku 5-FU o 25 % (1800 mg/m ²).
	<i>Druhý výskyt</i>	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² . Snižte dávku 5-FU o dalších 25 % (1350 mg/m ²).
	<i>Třetí výskyt</i>	Ukončete léčbu.
Anafylaktická reakce	<i>První výskyt</i>	Ukončete léčbu.

¹ NCI CTCAE v. 4.0 = Obecná terminologická kritéria pro nežádoucí příhody verze 4.0 Národního onkologického ústavu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0).

² Vyjma astenie a anorexie: u astenie a 3. stupně anorexie není úprava dávky nutná.

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

<i>Stupeň toxicity (hodnota) podle NCI CTCAE v 4.0¹</i>	Úprava přípravku ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (u pacientů, kteří jsou homozygoty alely UGT1A1*28) bez předchozího zvýšení³ na 70 mg/m²)	
Nežádoucí účinky² 3. nebo 4. stupně	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud se nežádoucí příhoda nezmírní na ≤ 1. stupeň.	
	První výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 43 mg/m ² . Úprava dávky 5-FU dle tabulky 1
	Druhý výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 35 mg/m ² . Úprava dávky 5-FU dle tabulky 1
	Třetí výskyt	Ukončete léčbu.

- 1 NCI CTCAE v. 4.0 = Obecná terminologická kritéria pro nežádoucí příhody verze 4.0 Národního onkologického ústavu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0).
- 2 Vyjma astenie a anorexie: u astenie a 3. stupně anorexie není úprava dávky nutná.
- 3 V případě zvýšení dávky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 70 mg/m² v následných cyklech, pokud je tolerována, mají doporučené úpravy dávek odpovídat tabulce 1.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Starší pacienti

Čtyřicet jedna procent (41 %) pacientů léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal v různých klinických programech bylo ve věku ≥ 65 let. Nedoporučuje se žádná úprava dávky.

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

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

4.3 Kontraindikace

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

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecná

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal je lipozomální léková forma irinotekanu s jinými farmakokinetickými vlastnostmi než nelipozomální irinotekan. Koncentrace a síla dávky jsou jiné než u nelipozomálního irinotekanu.

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

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

Myelosuprese/neutropenie

Během léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal se doporučuje sledovat kompletní krevní obraz. Pacienty je třeba informovat o riziku neutropenie a významnosti horečky. Medián doby do dosažení nejnižší hodnoty (nadir) u neutropenie ≥ 3 . stupně je 23 (rozmezí 8–104) dnů po první dávce léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. Febrilní neutropenii (tělesná teplota $> 38^{\circ}\text{C}$ a počet neutrofilů ≤ 1000 buněk/ mm^3) je třeba okamžitě léčit širokospektrými intravenózními antibiotiky v nemocnici. Léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal je třeba pozastavit, pokud se vyskytne febrilní neutropenie nebo klesne absolutní počet neutrofilů pod 1500 buněk/ mm^3 .

U pacientů s metastatickým adenokarcinomem pankreatu léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal byla pozorována sepse s febrilní neutropenií a následným septickým šokem vedoucím k úmrtí.

U pacientů, u nichž došlo k závažným hematologickým příhodám, se doporučuje snížit dávku nebo léčbu ukončit (viz bod 4.2). Pacienti se závažným selháním kostní dřeně nemají být léčeni přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal.

Předchozí ozařování oblasti břišní v anamnéze zvyšuje riziko závažné neutropenie a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. U pacientů s ozařováním oblasti břišní v anamnéze se doporučuje pečlivé sledování krevního obrazu a je třeba zvážit použití myeloidních růstových faktorů. U pacientů, kterým je přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podáván souběžně s ozařováním, je třeba postupovat s opatrností.

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

V porovnání s pacienty bělošského původu existuje u asijských pacientů zvýšené riziko závažné a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (viz body 4.8 a 5.2).

Imunosupresivní účinky a vakcíny

Podání živých nebo živých atenuovaných vakcín pacientům imunokompromitovaným chemoterapeutiky včetně přípravku ONIVYDE pegylated liposomal může vést k závažným nebo

fatálním infekcím; proto je nutné se vakcinace živými vakcínami vyvarovat. Mrtvé či inaktivované vakcíny se mohou podávat; odpověď na takové vakcíny však může být snižena.

Interakce se silnými induktory CYP3A4

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

Interakce se silnými inhibitory CYP3A4 nebo silnými inhibitory UGT1A1

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

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

Průjem

Průjem se může objevit časně (nástup během ≤ 24 hodin po zahájení léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal) nebo opožděně (> 24 hodin), (viz bod 4.8).

U pacientů, u kterých dojde k časnému nástupu průjmu, je třeba zvážit terapeuticky a profylakticky podávaný atropin, pokud není kontraindikován. Pacienty je třeba informovat o riziku opožděného průjmu, který může být vysilující a ve vzácných případech život ohrožující, neboť přetrvávající řídká nebo vodnatá stolice může vést k dehydrataci, elektrolytové nerovnováze, kolitidě, gastrointestinálním (GI) vředům, infekci nebo sepsi.

Jakmile se objeví první tekutá stolice, měl by pacient začít pít velké objemy nápojů obsahujících elektrolyty. Pacienti musí mít připravený loperamid (nebo ekvivalentní lék), aby mohli zahájit léčbu v případě pozdního průjmu. Podávání loperamidu je třeba zahájit při prvním výskytu řídké stolice nebo průjmu nebo ihned po nástupu častějšího vyprazdňování střev než obvykle. Loperamid je třeba podávat do doby, než bude pacient alespoň 12 hodin bez průjmu.

Jestliže průjem přetrvává, i když pacient užívá loperamid déle než 24 hodin, je třeba zvážit podpůrnou léčbu perorálními antibiotiky (např. fluorochinolonom po dobu 7 dní). Loperamid se nesmí podávat déle než 48 po sobě následujících hodin z důvodu rizika paralytického ileu. Jestliže průjem přetrvává déle než 48 hodin, ukončete podávání loperamidu, monitorujte a doplňte tekutiny s obsahem elektrolytů a pokračujte v antibiotické podpůrné léčbě, dokud doprovodné příznaky nevymizí.

Léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal je třeba odložit do doby, než průjem dosáhne ≤ 1 . stupně (o 2–3 stolice/den více než v době před léčbou). Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se nesmí podávat pacientům se střevní obstrukcí a chronickým zánětlivým onemocněním střev, dokud neodezní.

Po průjmu 3. nebo 4. stupně je třeba následnou dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal snížit (viz bod 4.2).

Cholinergní reakce

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

Akutní reakce na infuzi a související reakce

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

Předchozí Whippleova operace

U pacientů s Whippleovou operací v anamnéze existuje po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal v kombinaci s 5-FU a leukovorinem vyšší riziko závažných infekcí (viz bod 4.8).

U pacientů je třeba sledovat známky infekcí.

Cévní onemocnění

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

Plicní toxicita

U pacientů léčených nelipozomálním irinotekanem se vyskytly případy podobné intersticiálnímu plicnímu onemocnění (ILD – Interstitial Lung Disease) vedoucí k úmrtí. V klinických studiích nebyly při léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal hlášeny žádné případy podobné ILD. Mezi rizikové faktory patří preexistující plicní onemocnění, podávání pneumotoxických léčivých přípravků, kolonie stimulujících faktorů nebo předchozí radiační terapie. U pacientů s rizikovými faktory je třeba pečlivě sledovat respirační příznaky před léčbou přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal i během ní. U malého procenta pacientů zařazených do klinické studie irinotekanu byl pozorován retikulonodulární nález při rentgenovém vyšetření hrudníku. Objeví-li se nová nebo progresivní dyspnoe, kašel a horečka, je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal okamžitě přerušit až do vyhodnocení diagnózy. U pacientů s potvrzenou diagnózou ILD je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal ukončit.

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

Použití přípravku ONIVYDE pegylated liposomal u pacientů s významnou poruchou funkce ledvin nebylo stanoveno (viz bod 5.2).

Pacienti s podváhou (body mass index < 18,5 kg/m²)

V klinické studii hodnotící přípravek ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV byl u 5 z 8 pacientů s podváhou zaznamenán nežádoucí účinek 3. nebo 4. stupně, většinou myelosuprese, přičemž

u 7 z 8 pacientů byla nutná úprava dávky, například odložení dávky, snížení dávky nebo ukončení léčby. Při podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal pacientům s body mass indexem < 18,5 kg/m² je třeba postupovat opatrně.

Pomocné látky

Jeden ml přípravku ONIVYDE pegylated liposomal obsahuje 0,144 mmol (3,31 mg) sodíku. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Interakce ovlivňující použití přípravku ONIVYDE pegylated liposomal

Silné induktory CYP3A4

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

Silné inhibitory CYP3A4 a inhibitory UGT1A1

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal a 1 měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Muži mají během léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal a 4 měsíce po ukončení terapie používat kondom.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal těhotným ženám nejsou k dispozici. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podávaný těhotným ženám může způsobovat poškození plodu, neboť u zvířat byly prokázány embryotoxické a teratogenní účinky hlavní složky irinotekanu (viz bod 5.3). Vzhledem k výsledkům studií na zvířatech a mechanismu účinku irinotekanu lze proto přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v těhotenství použít pouze tehdy,

když je to nezbytně nutné. Pokud je přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podáván v těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní během léčby, je třeba pacientku informovat o možném riziku pro plod.

Kojení

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

Fertilita

Údaje o vlivu přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Bylo prokázáno, že neliposomální irinotekan způsobuje po vícečetných denních dávkách u zvířat atrofii samčích a samičích reprodukčních orgánů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Následující nežádoucí účinky, považované za možná nebo pravděpodobně související s podáváním přípravku ONIVYDE pegylated liposomal, byly hlášeny u 264 pacientů s metastatickým adenokarcinomem pankreatu, z nichž 147 dostávalo přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v monoterapii (100 mg/m²) a 117 dostávalo přípravek ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m²) v kombinaci s 5-FU/LV.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence ≥ 20 %) přípravku ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV byly: průjem, nauzea, zvracení, snížená chuť k jídlu, neutropenie, únava, astenie, anémie, stomatitida a pyrexie. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal byly průjem, zvracení, febrilní neutropenie, nauzea, pyrexie, seps, dehydratace, septický šok, pneumonie, akutní renální selhání a trombocytopenie.

Četnosti výskytu nežádoucích účinků vedoucích k trvalému ukončení léčby byly 11 % v ramenu s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV a 12 % v ramenu s monoterapií.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly infekce a průjem v ramenu s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV a zvracení a průjem v ramenu s monoterapií.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout během léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal, jsou shrnuty níže a jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a kategorií četnosti (tabulka 3). V každé třídě orgánových systémů a kategorii četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající závažností. Kategorie četnosti použité pro nežádoucí účinky jsou: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)*.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené při terapii přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal v klinické studii NAPOLI-1

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA*	Četnost nežádoucího účinku**
---	------------------------------

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA*	Četnost nežádoucího účinku**
Infekce a infestace	<u>Časté</u> : septický šok, sepse, pneumonie, febrilní neutropenie, gastroenteritida, orální kandidóza <u>Méně časté</u> : biliární sepse
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Velmi časté</u> : neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie <u>Časté</u> : lymfopenie
Poruchy imunitního systému	<u>Méně časté</u> : <i>hypersenzitivita</i>
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Velmi časté</u> : hypokalemie, hypomagnezémie, dehydratace, snížená chuť k jídlu <u>Časté</u> : hypoglykemie, hyponatremie, hypofosfatemie
Psychiatrické poruchy	<u>Časté</u> : insomnie
Poruchy nervového systému	<u>Velmi časté</u> : závrať <u>Časté</u> : cholinergní syndrom, dysgeuzie
Srdeční poruchy	<u>Časté</u> : hypotenze
Cévní poruchy	<u>Časté</u> : plicní embolie, embolizace, hluboká žilní trombóza <u>Méně časté</u> : trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Časté</u> : dyspnoe, dysfonie <u>Méně časté</u> : hypoxie
Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u> : průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, stomatitida <u>Časté</u> : kolitida, hemoroidy <u>Méně časté</u> : ezofagitida, proktitida
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Časté</u> : hypoalbuminemie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Velmi časté</u> : alopecie <u>Méně časté</u> : makulopapulózní vyrážka, diskolorace nehtu
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Časté</u> : akutní renální selhání
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> : pyrexie, periferní otok, zánět sliznice, únava, astenie <u>Časté</u> : reakce spojená s infuzí, edém
Vyšetření	<u>Velmi časté</u> : snížení hmotnosti <u>Časté</u> : zvýšený bilirubin, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšení INR

* MedDRA verze 14.1.

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v klinické studii NAPOLI-1:

Myelosuprese

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

Neutropenie/leukopenie

Neutropenie/leukopenie byla nejvýraznější důležitou hematologickou toxicitou. Neutropenie 3. nebo vyššího stupně se vyskytovala častěji u pacientů léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal

+ 5-FU/LV (27,4 %) než u pacientů léčených 5-FU/LV (1,5 %). Febrilní neutropenie/seps se objevovala častěji v ramenu s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV [u 4 pacientů (3,4 %)] než v kontrolním ramenu s 5-FU/LV [u 1 pacienta (0,7 %)].

Trombocytopenie

Trombocytopenie 3. nebo vyššího stupně se vyskytovala u 2,6 % pacientů léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV a u 0 % pacientů léčených 5-FU/LV.

Anémie

Anémie 3. nebo vyššího stupně se vyskytovala u 10,3 % pacientů léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV a u 6,7 % pacientů léčených 5-FU/LV.

Akutní renální selhání

Byla zaznamenána porucha funkce ledvin a akutní renální selhání, obvykle u pacientů, kteří byli dehydratováni v důsledku nauzey/zvracení a/nebo průjmu. Akutní renální selhání bylo hlášeno u 6 ze 117 pacientů (5,1 %) v ramenu s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, u 10 ze 147 pacientů (6,8 %) v ramenu s monoterapií přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal a u 6 ze 134 pacientů (4,5 %) v ramenu s 5-FU/LV.

Průjem a související nežádoucí účinky

Průjem je velmi častým nežádoucím účinkem, který vede ke kolitidě, ileu, gastroenteritidě, únavě, dehydrataci, úbytku tělesné hmotnosti, renálním toxicitám, hyponatremii a hypokalemii. Byla zaznamenána porucha funkce ledvin a akutní renální selhání, obvykle u pacientů, kteří byli dehydratováni v důsledku závažného zvracení a/nebo průjmu. V klinické studii se vyskytl průjem 3. nebo 4. stupně u 15 ze 117 pacientů (12,8 %) léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV. U pacientů s pozdním průjmem byl medián doby do pozdního nástupu průjmu 8 dní od předchozí dávky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal. Může se vyskytnout průjem s časným nástupem, který se typicky objevuje ≤ 24 hodin po podání dávky a obvykle bývá přechodný. Průjem s časným nástupem mohou také provázet cholinergní příznaky, které mohou zahrnovat rinitidu, zvýšenou salivaci, zrudnutí, diaforézu, bradykardii, miózu a hyperperistaltiku, která může vyvolat břišní křeče. V klinické studii se časný nástup průjmu objevil u 35 pacientů (29,9 %) a cholinergní příhody se vyskytly u 4 pacientů (3,4 %) léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

Při průjmu 2.–4. stupně pozastavte podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal a zahajte léčbu průjmu. Když průjem ustoupí na 1. stupeň, zahajte znovu podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal ve snížené dávce (viz bod 4.2).

Reakce na infuzi

Akutní reakce na infuzi byly hlášeny u 8 ze 117 pacientů (6,8 %) v ramenu s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, u 3 ze 147 pacientů (2,0 %) v ramenu s monoterapií přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal a u 8 ze 134 pacientů (6,0 %) v ramenu s 5-FU/LV.

Jiné zvláštní populace

Starší pacienti

Celkově nebyly hlášeny žádné výrazné klinické rozdíly v bezpečnosti či účinnosti mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a pacienty ve věku < 65 let, ačkoli u první skupiny léčené přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV ve studii NAPOLI-1 byla zaznamenána vyšší četnost předčasného ukončení léčby (14,8 % vs. 7,9 %) a v některých případech nežádoucí účinky neustoupily. Nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně a závažné nežádoucí účinky vzniklé během léčby byly častější u pacientů ve věku < 65 let (84,1 % a 50,8 %) než u pacientů ve věku ≥ 65 let (68,5 % a 44,4 %). Naopak při léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV v rámci studie adenokarcinomu pankreatu se závažné nežádoucí účinky, odložení dávky, snížení dávky a předčasné ukončení léčby vyskytovaly u pacientů ve věku > 75 let (n = 12) častěji než u pacientů ve věku ≤ 75 let (n = 105).

Asijská populace

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

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Pacienti s předchozí Whippleovou operací

V klinické studii hodnotící přípravek ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV bylo u pacientů s předchozí Whippleovou operací vyšší riziko závažných infekcí po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV [9 z 29 (30 %)] v porovnání s 11 z 88 (12,5 %) pacienty bez předchozí Whippleovy operace.

Pacienti s alelou UGT1A1

U osob, které jsou 7/7 homozygoty alely *28 genu UGT1A1*28, existuje zvýšené riziko neutropenie při léčbě nelipozomálním irinotekanem. V klinické studii hodnotící přípravek ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV byla četnost neutropenie ≥ 3 . stupně u těchto pacientů [2 ze 7 (28,6 %)] obdobná jako četnost u pacientů, kteří nejsou homozygoty alely UGT1A1*28 a dostali počáteční dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² [30 ze 110 (27,3 %)] (viz bod 5.1).

Pacienti s podváhou (body mass index < 18,5 kg/m²)

V klinické studii hodnotící přípravek ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV byl u 5 z 8 pacientů s podváhou zaznamenán nežádoucí účinek 3. nebo 4. stupně, většinou myelosuprese, přičemž u 7 z 8 pacientů byla nutná úprava dávky, například odložení dávky, snížení dávky nebo ukončení léčby (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních byl přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podáván v dávkách až 210 mg/m² pacientům s různými nádory. Nežádoucí účinky u těchto pacientů byly obdobné jako nežádoucí účinky hlášené při doporučeném dávkování a režimu.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX19

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku ONIVYDE pegylated liposomal byla hodnocena v multinárodním, randomizovaném, otevřeném, kontrolovaném klinickém hodnocení (NAPOLI-1), které testovalo dva léčebné režimy u pacientů s metastatickým adenokarcinomem pankreatu a zdokumentovanou progresí onemocnění po léčbě gemcitabinem nebo po terapii obsahující gemcitabin. Toto hodnocení bylo navrženo za účelem vyhodnocení klinické účinnosti a bezpečnosti monoterapie přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal nebo kombinace přípravku ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV v porovnání s aktivní kontrolou v ramenu 5-FU/LV.

Pacienti randomizovaní k léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV dostávali přípravek ONIVYDE pegylated liposomal v dávce 70 mg/m² formou intravenózní infuze po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut a poté 5-FU 2400 mg/m² intravenózně po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Pacientům, kteří jsou homozygoty alely UGT1A1*28 byla podána nižší úvodní dávka přípravku ONIVYDE pegylated liposomal (viz bod 4.2). Pacienti randomizovaní k léčbě 5-FU/LV dostávali leukovorin 200 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut a poté 5-FU 2000 mg/m² intravenózně po dobu 24 hodin, s podáváním 1., 8., 15. a 22. den 6týdenního cyklu. Pacienti randomizovaní k monoterapii přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal dostávali 100 mg/m² formou intravenózní infuze po dobu 90 minut každé 3 týdny.

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

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

V populaci se záměrem léčby (všichni randomizovaní pacienti) byl medián věku 63 let (rozmezí 31–87 let), 57 % bylo mužů, 61 % bylo bělochů a 33 % asijských pacientů. Počáteční průměrná hladina

albuminu byla 3,6 g/dl a počáteční KPS byl 90–100 u 55 % pacientů. Charakteristiky onemocnění zahrnovaly 68 % pacientů s jaterními metastázami a 31 % s plicními metastázami; 12 % pacientů bylo bez jakékoli přechodí linie léčby metastáz, 56 % pacientů absolvovalo 1 předchozí linii léčby metastáz, 32 % pacientů absolvovalo 2 nebo více předchozích linií léčby metastáz.

Pacienti dostávali léčbu až do výskytu progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Primárním měřeným výsledným parametrem bylo celkové přežití (OS – Overall Survival). Další měřené výsledné parametry zahrnovaly přežití bez progresu (PFS – Progression Free Survival) a míru objektivní odpovědi (ORR – Objective Response Rate). -- v tabulce 4. Celkové přežití je znázorněno na obrázku 1.

Tabulka 4: Výsledky hodnotící účinnost v klinické studii NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (n = 117)	5-FU/LV (n = 119)
Celkové přežití ¹		
Počet případů úmrtí, n (%)	75 (64)	80 (67)
Medián OS (měsíce)	6,1	4,2
(95% CI)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Poměr rizik (95% CI) ³	0,67 (0,49-0,92)	
p-hodnota ⁴	0,0122	
Přežití bez progresu ^{1,2}		
Úmrtí nebo progresu, n (%)	83 (71)	92 (77)
Medián PFS (měsíce)	3,1	1,5
(95% CI)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Poměr rizik (95% CI) ³	0,56 (0,41-0,75)	
p-hodnota ⁴	0,0001	
Míra objektivní odpovědi ²		
n	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95% CI míry ⁵	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Rozdíl v míře (95% CI) ⁵	15,4 (8,5; 22,3)	
p-hodnota ⁶	< 0,0001	

¹ Medián je Kaplan-Meierův odhad mediánu doby přežití.

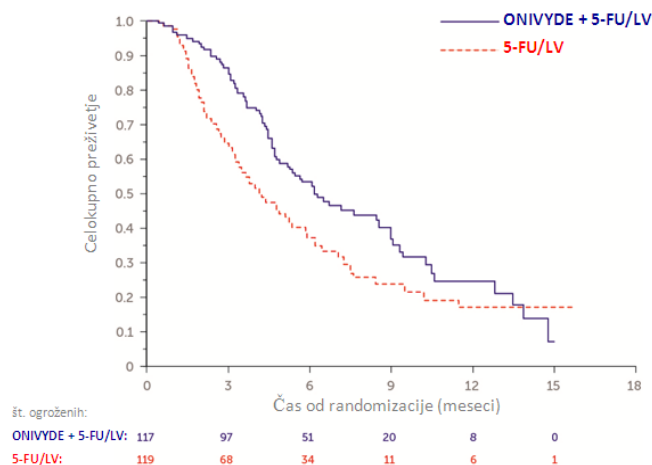
² Dle doporučení RECIST, v. 1.1.

³ Analýza podle Coxova modelu

- 4 Nestratifikovaný log-rank test
- 5 Na základě normální aproximace
- 6 Fisherův exaktní test

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

Obrázek 1: Celkové přežití



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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Plazmatická farmakokinetika celkového irinotekanu a celkového SN-38 byla hodnocena u pacientů s nádorovým onemocněním, kterým byl podáván přípravek ONIVYDE pegylated liposomal jako monoterapie nebo jako součást kombinované chemoterapie v dávkách 50 až 155 mg/m². Farmakokinetické parametry analytů celkový irinotekan a SN-38 po podání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Přehled průměrných hodnot ($\pm$ standardní odchylka) celkového irinotekanu a celkového SN-38

Analyt	FK parametry	Jednotka	Geometrický průměr u přípravku ONIVYDE pegylated liposomal (95% CI) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Průměr u nelipozomálního irinotekanu (SD) 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Celkový irinotekan	AUC	ng.h/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28353	1492

Analyt	FK parametry	Jednotka	Geometrický průměr u přípravku ONIVYDE pegylated liposomal (95% CI) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Průměr u nelipozomálního irinotekanu (SD) 125 mg/m ² (n = 99) ^c
			(27761-28958)	(452)
	Clearance (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Objem (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} efektivní	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
Celkový SN-38	AUC	ng.h/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C _{max}	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t _{1/2} efektivní	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SD = standardní odchylka

AUC = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace (extrapolováno na nekonečno pro přípravek ONIVYDE pegylated liposomal a AUC_{24h} pro nelipozomální irinotekan)

C_{max} = maximální plazmatická koncentrace

t_{1/2} efektivní = efektivní poločasy

^aHodnoty jsou vypočteny z populační FK analýzy

^bN = 353 se týká všech subjektů zahrnutých do populační FK analýzy

^cHodnoty jsou získány z publikovaných údajů [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 15. června 2006; 12:3782-91]

Distribuce

Přímé měření lipozomálního irinotekanu ukazuje, že 95 % irinotekanu zůstává během cirkulace v lipozomálním pouzdru. Nelipozomální irinotekan vykazuje velký distribuční objem (138 l/m²). Distribuční objem přípravku ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² byl 2,6 l/m², což naznačuje, že se distribuce přípravku ONIVYDE pegylated liposomal ve značné míře omezuje na vaskulární tekutinu.

Vazba přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na bílkoviny v plazmě je zanedbatelná (< 0,44 % celkového irinotekanu v přípravku ONIVYDE pegylated liposomal). Vazba nelipozomálního irinotekanu na bílkoviny v plazmě je střední (30 % až 68 %) a SN-38 se na lidské bílkoviny v plazmě váže ve značné míře (přibližně 95 %).

Biotransformace

Irinotekan uvolněný z lipozomálního pouzdra je metabolizován podobnou cestou jako nelipozomální irinotekan.

Metabolická přeměna irinotekanu na aktivní metabolit SN-38 je zprostředkována karboxylesterázovými enzymy. *Studie in vitro* naznačují, že irinotekan, SN-38 a další metabolit aminopentan-karboxylová kyselina (APC) neinhibují izoenzymy cytochromu P-450. SN-38 je dále konjugován převážně enzymem UDP-glukuronosyltransferáza 1A1 (UGT1A1) za vzniku glukuronidového metabolitu. Aktivita UGT1A1 je omezená u osob s genetickými polymorfismy vedoucími ke snížené enzymatické aktivitě, jako je tomu u polymorfismu UGT1A1*28. V populační farmakokinetické analýze pacientů léčených přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal za použití výsledků podskupiny, která podstoupila genotypové testování UGT1A1*28, v níž byla analýza provedena s korekcí pro nižší dávku podávanou pacientům, kteří jsou homozygoty alely UGT1A1*28, měli pacienti, kteří jsou homozygoty (n = 14) této alely, průměrnou ustálenou koncentraci celkového SN-38 1,06 a u nehomozgotních pacientů (n = 244) byla tato hodnota 0,95 ng/ml.

Eliminace

Dispozice přípravku ONIVYDE pegylated liposomal a nelipozomálního irinotekanu u člověka nebyla plně objasněna.

Exkrece nelipozomálního irinotekanu močí představuje 11 % až 20 %, SN-38 < 1 % a glukuronidu SN-38 3 %. Kumulativní exkrece irinotekanu a jeho metabolitů (SN-38 a glukuronidu SN-38) žlučí a močí za dobu 48 hodin po podání nelipozomálního irinotekanu se u dvou pacientů pohybovala přibližně od 25 % (100 mg/m²) do 50 % (300 mg/m²).

Porucha funkce ledvin

Nebyla provedena žádná specifická farmakokinetická studie u pacientů s poruchou funkce ledvin. V populační farmakokinetické analýze neměla mírná až střední porucha funkce ledvin vliv na expozici celkovému SN-38 po korekci pro plochu povrchu těla (BSA – Body Surface Area). Analýza zahrnovala 68 pacientů se střední (CL_{cr} 30–59 ml/min), 147 pacientů s mírnou (CL_{cr} 60–89 ml/min) poruchou funkce ledvin a 135 pacientů s normální funkcí ledvin (CL_{cr} > 90 ml/min). Pro vyhodnocení vlivu na farmakokinetiku u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} < 30 ml/min) byly údaje nedostatečné (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Nebyla provedena žádná specifická farmakokinetická studie u pacientů s poruchou funkce jater. V populační farmakokinetické analýze měli pacienti s počátečními koncentracemi celkového bilirubinu 1–2 mg/dl (n = 19) průměrnou koncentraci celkového SN-38 v ustáleném stavu zvýšené o 37 % (0,98 [95% CI: 0,94–1,02], respektive 1,29 [95% CI: 1,11–1,5] ng/ml) v porovnání s pacienty s počátečními koncentracemi bilirubinu < 1 mg/dl (n = 329); nebyl však zjištěn žádný vliv zvýšených koncentrací ALT/AST na koncentrace celkového SN-38. Údaje o pacientech s celkovým bilirubinem vyšším než 2násobek ULN nejsou k dispozici.

Jiné zvláštní populace

Věk a pohlaví

Populační farmakokinetická analýza u pacientů ve věku 28 až 87 let, z nichž 11 % bylo ve věku ≥ 75 let, naznačuje, že věk nemá žádný klinicky významný vliv na expozici irinotekanu a SN-38. Populační farmakokinetická analýza u 196 pacientů mužského pohlaví a 157 pacientek naznačuje, že pohlaví nemá po korekci na BSA žádný klinicky významný vliv na expozici irinotekanu a SN-38.

Etnická příslušnost

Populační farmakokinetická analýza naznačuje, že asijsí pacienti mají o 56 % nižší průměrnou koncentraci celkového irinotekanu v ustáleném stavu (3,93 [95% CI: 3,68–4,2], respektive 1,74 [95% CI: 1,58–1,93] mg/l) a o 8 % vyšší průměrnou koncentraci celkového SN-38 v ustáleném stavu (0,97 [95% CI: 0,92–1,03], respektive 1,05 [95% CI: 0,98–1,11] ng/ml) než běloši.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

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

V klinickém hodnocení prokazujícím účinnost přípravku ONIVYDE pegylated liposomal byly plazmatické expozice celkového irinotekanu a SN-38 u pacientů v léčebném ramenu s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV spojeny s delším OS a PFS i s vyšší ORR (míra objektivní odpovědi).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity s jednorázovou dávkou a opakovaným podáváním u myší, potkanů a psů byly cílovými orgány toxicity gastrointestinální trakt a hematologický systém. Závažnost účinků byla závislá na dávce a reverzibilní. Hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL – No Observed Adverse Effect) u potkanů a psů po 90minutové intravenózní infuzi přípravku ONIVYDE pegylated liposomal jednou za 3 týdny po dobu 18 týdnů byla 155 mg/m².

V bezpečnostních farmakologických studiích se psy neměl přípravek ONIVYDE pegylated liposomal žádný účinek na kardiovaskulární, hemodynamické, elektrokardiografické či respirační parametry v dávkách až 18 mg/kg (360 mg/m²). Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů nebyly pozorovány žádné nálezy poukazující na toxicitu související s centrálním nervovým systémem (CNS).

Genotoxický a kancerogenní potenciál

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

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity přípravku ONIVYDE pegylated liposomal. Při podávání nelipozomálního irinotekanu potkanům jednou týdně po dobu 13 týdnů v maximální dávce 150 mg/m² nebyly hlášeny žádné nádory související s léčbou v době 91 týdnů po ukončení léčby. Za těchto podmínek byl v závislosti na dávce pozorován významný lineární trend incidence kombinovaných endometriálních stromálních polypů v rozích dělohy a endometriálních stromálních sarkomů. Vzhledem k jeho mechanismu účinku se má za to, že irinotekan má kancerogenní potenciál.

Reprodukční toxicita

Nebyly provedeny žádné studie reprodukční a vývojové toxicity přípravku ONIVYDE pegylated liposomal.

Nelipozomální irinotekan byl u potkanů a králíků teratogenní při dávkách nižších, než je terapeutická dávka pro člověka. Byl prokázán pokles fertility u mláďat potkanů, kteří se narodili léčeným zvířatům a měli externí abnormality. Tento pokles nebyl pozorován u morfologicky normálních mláďat.

U březích potkaních samic byl pozorován pokles hmotnosti placenty a u potomků pokles životaschopnosti plodu a nárůst behaviorálních abnormalit.

Nelipozomální irinotekan způsoboval atrofii samčích reprodukčních orgánů jak u potkanů, tak u psů po opakovaných denních dávkách 20 mg/kg, respektive 0,4 mg/kg. Tyto účinky byly reverzibilní po ukončení léčby.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lipidy tvořící lipozomy

Kolfosceryl-stearát (DSPC)

Cholesterol

Sodná sůl MPEG-DSPE

Jiné pomocné látky

Sukrosofát

Natrium-hydroxyethylpiperazinesilát (pufr HEPES)

Chlorid sodný

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita naředěné infuzní disperze byla prokázána po dobu až 6 hodin při teplotě 15–25 °C nebo po dobu nejvýše 24 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I s šedou chlorobutylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem, obsahující 10 ml koncentráту.

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Příprava disperze a podání

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

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se má podávat před LV a následným 5-FU. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se nesmí podávat jako bolusová injekce ani jako nenaředěná disperze.

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

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

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/16/1130/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. října 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Les Laboratoires Servier Industrie

905 Route de Saran

45520 Gidy

Francie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

DSPC

Cholesterol

Sodná sůl MPEG-DSPE

Sukrosofát

Pufr HEPES

Chlorid sodný

Voda pro injekci

Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní disperzi.

43 mg/10 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání po naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravek Onivyde pegylated liposomal (irinotekan) není ekvivalentem nelipozomálních lékových forem. Nezaměňujte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Cytotoxický: zacházejte s přípravkem opatrně a dodržujte zvláštní opatření pro likvidaci.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1130/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi
irinotecanum
i.v. podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

43 mg/10 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

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

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ONIVYDE pegylated liposomal a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ONIVYDE pegylated liposomal používat
3. Jak se přípravek ONIVYDE pegylated liposomal používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ONIVYDE pegylated liposomal uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ONIVYDE pegylated liposomal a k čemu se používá

Co je přípravek ONIVYDE pegylated liposomal a jak funguje

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal je lék k léčbě rakoviny, který obsahuje léčivou látkou irinotekan. Tato léčivá látka je uložena v malých lipidových (tukových) částicích, kterým se říká lipozomy.

Irinotekan patří do skupiny léků k léčbě rakoviny označovaných jako „inhibitory topoizomerázy“. Blokuje enzym, který se nazývá topoizomeráza I a podílí se na dělení buněčné DNA. Tím brání množení a růstu rakovinných buněk, které nakonec odumírají.

Předpokládá se, že se lipozomy hromadí v nádoru a uvolňují lék pomalu v průběhu času, takže může působit déle.

K čemu se přípravek ONIVYDE pegylated liposomal používá

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se používá k léčbě dospělých pacientů s metastatickým zhoubným nádorem pankreatu (rakovina slinivky břišní, která se již rozšířila do dalších míst v těle), jejichž předchozí protinádorová léčba zahrnovala lék zvaný gemcitabin. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se používá v kombinaci s dalšími léky k léčbě rakoviny, zvanými fluoruracil a leukovorin.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se působení přípravku ONIVYDE pegylated liposomal nebo důvodu, proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ONIVYDE pegylated liposomal používat

Pečlivě dodržujte všechny pokyny svého lékaře. Mohou se lišit od obecných informací uvedených v této příbalové informaci.

Nepoužívejte přípravek ONIVYDE pegylated liposomal

- jestliže máte v anamnéze závažnou alergii na irinotekan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před tím, než Vám bude přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podán, se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže jste někdy měl(a) nějaké onemocnění jater nebo ikterus (žloutenku);
- jestliže jste někdy měl(a) plicní onemocnění nebo jste dříve dostával(a) léky (faktory stimulující kolonie) ke zlepšení krevního obrazu nebo radiační léčbu;
- jestliže užíváte další léky (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek ONIVYDE pegylated liposomal“);
- jestliže plánujete nechat se očkovat, protože mnoho očkovacích látek se během chemoterapie nesmí podávat;
- jestliže jste na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku, protože tento přípravek obsahuje sodík.

Během léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal se ihned poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže pocítíte náhle zkrácený dech, zrudnutí, bolest hlavy, kožní vyrážku nebo kopřivku (svědicí vyrážka s červenými pupínky na kůži, které se objeví náhle), svědění, otoky kolem očí, tlak na hrudi nebo krku během nebo krátce po infuzi;
- jestliže se u Vás objeví horečka, třesavka nebo jiné příznaky infekce;
- jestliže po 12 až 24 hodinách od léčby dostanete průjem s častou vodnatou stolicí, který se nedaří kontrolovat (viz níže);
- jestliže začnete trpět dušností nebo kašlem;
- jestliže se u Vás objeví známky nebo příznaky krevní sraženiny, jako je náhlá bolest a otok nohy nebo paže, náhlý nástup kašle, bolest na hrudi nebo potíže s dýcháním.

Co je třeba udělat v případě průjmu

Jakmile se objeví první vodnatá stolice, začněte pít velké objemy tekutin k zavodnění (např. vodu, sodovku, perlivé nápoje, polévku), aby tělo neztratilo příliš mnoho tekutin a solí. Ihned kontaktujte svého lékaře, aby vám poskytl vhodnou léčbu. Lékař Vám může dát léčivý přípravek, který obsahuje loperamid, abyste zahájil(a) léčbu doma; tento přípravek se však nesmí používat déle než 48 po sobě následujících hodin. Pokud průjem přetrvává, obraťte se na svého lékaře.

Krevní testy a lékařská vyšetření

Před zahájením léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal Váš lékař provede krevní testy (nebo jiná lékařská vyšetření), aby Vám stanovil nejvhodnější počáteční dávku. Během léčby budete muset podstoupit další testy (krevní nebo jiné), aby Váš lékař mohl sledovat krvinky a vyhodnotit, jak reagujete na léčbu. Může se stát, že Váš lékař bude muset upravit dávku nebo ukončit léčbu.

Děti a dospívající

Podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal dětem a dospívajícím ve věku do 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek ONIVYDE pegylated liposomal

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Je obzvlášť důležité, abyste svého lékaře informoval(a), pokud jste irinotekan v jakékoli formě již dříve dostával(a).

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se nesmí používat jako náhrada jiných léků obsahujících irinotekan, protože se chová odlišně, když je uzavřen v lipozomech než když je podáván ve volné formě.

Dále je obzvlášť důležité, abyste svého lékaře informoval(a), pokud také užíváte následující léky, neboť snižují dostupnost irinotekanu v těle:

- fenytoin, fenobarbital nebo karbamazepin (léky používané k léčbě křečí a pádů);
- rifampicin a rifabutin (léky používané k léčbě tuberkulózy);
- třezalka tečkovaná (bylinné léky k léčbě deprese a špatné nálady);
- protože přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se nemá podávat společně s těmito léky.

Dále je obzvlášť důležité, abyste svého lékaře informoval(a), pokud také užíváte následující léky, neboť zvyšují dostupnost irinotekanu v těle:

- ketokonazol, itrakonazol nebo vorikonazol (léky používané k léčbě infekcí způsobených houbami, plísněmi, kvasinkami);
- klarithromycin (antibiotikum používané k léčbě bakteriálních infekcí);
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, atazanavir (léky k léčbě HIV infekce);
- regorafenib (přípravek používaný k léčbě určitých forem nádorového onemocnění);
- telaprevir (lék používaný k léčbě onemocnění jater zvaného hepatitida C);
- nefazodon (lék používaný k léčbě deprese, špatné nálady);
- gemfibrozil (lék používaný k léčbě vysokých hladin tuků v krvi).

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal nejezte grapefruity a nepijte grapefruitovou šťávu, protože to může zvyšovat dostupnost léčivé látky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal v těle.

Těhotenství a kojení

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal Vám nemá být podáván, jestliže jste těhotná, protože by to mohlo být škodlivé pro dítě. Informujte svého lékaře, pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná. Poradte se se svým lékařem, jestliže plánujete otěhotnět. Pokud je Vám podáván přípravek ONIVYDE pegylated liposomal, nekojte, dokud neuplyne jeden měsíc po poslední dávce.

Během léčby přípravky ONIVYDE pegylated liposomal a jeden měsíc po ukončení terapie si zvolte účinnou metodu prevence početí, která Vám vyhovuje, abyste předešel (předešla) otěhotnění v tomto časovém období. Muži mají během léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal a 4 měsíce po ukončení terapie používat kondom.

Upozorněte svého lékaře, pokud kojíte. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal Vám nesmí být podáván, jestliže kojíte, protože to může být škodlivé pro Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal může mít vliv na Vaši schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje (protože můžete být ospalý(á), vyčerpaný(á) a mít závratě v důsledku používání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal). Jestliže se cítíte ospalý(á), vyčerpaný(á) nebo máte závratě, neměl(a) byste řídit dopravní prostředky, obsluhovat stroje nebo provádět jiné činnosti, které vyžadují plnou pozornost.

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal obsahuje sodík

Jeden mililitr tohoto přípravku obsahuje 0,144 mmol (3,31 mg) sodíku – nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se přípravek ONIVYDE pegylated liposomal používá

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal smí podávat pouze zdravotničtí pracovníci vyškolení v podávání protinádorových léčivých přípravků.

Pečlivě dodržujte všechny pokyny svého lékaře nebo zdravotní sestry.

Váš lékař rozhodne o dávkách, které dostanete.

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se podává „kapačkou“ (infuzí) do žíly, která by měla trvat nejméně 90 minut a měla by se podávat jako jednorázová dávka.

Po podání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal Vám budou podány další dva léky, leukovorin a fluoruracil.

Léčba se bude opakovat každé dva týdny.

V určitých případech může být nutné snížit dávky nebo prodloužit intervaly podávání.

Můžete dostat přípravnou léčbu (premedikaci) proti pocitu na zvracení a zvracení. Jestliže se u Vás při předchozí léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal objevilo pocení, břišní křeče a slinění (salivace) společně s časným výskytem časté a vodnaté stolice, můžete v následných cyklech léčby dostat před přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal ještě další léky k prevenci nebo omezení těchto potíží.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Je důležité, abyste věděl(a), jaké nežádoucí účinky to mohou být.

Lékař Vám může také předepsat další léky k lepší kontrole nežádoucích účinků.

Ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o jakémkoli z následujících závažných nežádoucích účinků:

- jestliže se u Vás objeví náhle zkrácený dech, zrudnutí, pocit na zvracení, bolest hlavy, kožní vyrážka nebo kopřivka (svědící vyrážka s červenými pupínky na kůži, které se objeví náhle), svědění, otoky kolem očí, tlak na hrudi nebo krku během nebo krátce po infuzi (protože může být nutné infuzi ukončit a Vy můžete potřebovat léčbu nebo sledování nežádoucích účinků);
- jestliže se u Vás objeví horečka, třesavka a známky infekce (protože byste mohl(a) potřebovat okamžitou léčbu);
- jestliže máte závažný přetrvávající průjem (vodnatou a častou stolicí) – viz bod 2.

Mohou se vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Nízké hladiny bílých krvinek (neutropenie a leukopenie), nízká hladina červených krvinek (anémie)
- Nízká hladina krevních destiček (trombocytopenie)
- Průjem (řidká nebo vodnatá a častá stolice)
- Pocit na zvracení a zvracení
- Bolest žaludku nebo v oblasti střev
- Bolestivá ústa
- Váhový úbytek
- Ztráta chuti k jídlu

- Ztráta tělesných tekutin (dehydratace)
- Nízká hladina solí (elektrolytů) v těle (např. draslíku, hořčíku)
- Neobvyklé vypadávání vlasů
- Únava
- Závrať
- Otoky a retence (zadržování) tekutin v měkkých tkáních (periferní edém)
- Bolestivost a otoky výstelky zažívacího traktu (zánět sliznice)
- Horečka
- Celková slabost

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Třesavka
- Infekce, například infekce způsobené houbami, plísněmi, kvasinkami v ústech (orální kandidóza), horečka s nízkým počtem bílých krvinek (febrilní neutropenie), infekce související s podáním přípravku do žíly
- Zánět žaludku a střev (gastroenteritida)
- Systémový zánět způsobený infekcí (seps)
- Potenciálně život ohrožující komplikace zánětu celého těla (septický šok)
- Infekce plic (pneumonie)
- Nízká hladina podtypu bílých krvinek, kterým se říká lymfocyty a které plní v imunitním systému důležitou funkci (lymfopenie)
- Pokles hladiny některých solí (elektrolytů) v těle (např. fosfátů, sodíku)
- Nízká hladina cukrů v krvi (hypoglykemie)
- Nespavost
- Nepříjemná chuť v ústech
- Tak zvaný cholinergní syndrom s pocením, sliněním (salivací) a břišními křečemi
- Nízký krevní tlak (hypotenze)
- Vznik krevní sraženiny v hlubokých žilách (hluboká žilní trombóza) nebo ucpání hlavní plicní tepny nebo jedné z jejích větví (plicní embolie) nebo neprůchodnost v jiném místě krevního řečiště v důsledku krevní sraženiny (embolie)
- Poškození hlasu, chraptivý nebo značně dýchavičný hlas
- Dýchavičnost (zkrácený dech)
- Zánět střev
- Hemoroidy
- Zvýšené jaterní enzymy (alaninaminotransferáza nebo aspartátaminotransferáza) v laboratorních krevních testech
- Zvýšené hladiny bilirubinu (oranžovo-žlutý pigment, odpadní produkt normálního rozkladu červených krvinek) v dalším laboratorním testu souvisejícím s funkcí jater
- Zvýšené hodnoty v dalším laboratorním testu (zvýšený mezinárodně normalizovaný poměr) souvisejícím se systémovou funkcí srážlivosti krve
- Abnormálně nízké hladiny albuminu (hlavní bílkoviny v těle) v krvi
- Náhlé potíže s funkcí ledvin, které mohou vést k rychlému zhoršení nebo ztrátě funkce ledvin
- Abnormální reakce na infuzi, která je příčinou příznaků, jako jsou dýchavičnost, zrudnutí, bolest hlavy, tlak na hrudi nebo krku
- Abnormální retence (zadržování) tekutin v těle vedoucí k otokům v postižených tkáních (edém)

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Systémový zánět způsobený infekcí žlučníku a žlučových cest (biliární seps)
- Alergická reakce na přípravek ONIVYDE pegylated liposomal (na léčivou nebo pomocnou látku)
- Snížená dostupnost kyslíku v tělesných tkáních
- Zánět jícnu
- Vytvoření nebo přítomnost krevní sraženiny v krevní cévě – žíle nebo tepně (trombóza)
- Zánět výstelky rektu (konečníku)
- Typ vyrážky charakterizovaný výskytem červené plochy na kůži pokryté pupínky (makulopapulózní vyrážka)
- Změny v barvě nehtů

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ONIVYDE pegylated liposomal uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po naředění koncentrátu pro infuzi za použití 5% injekčního roztoku glukózy nebo injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) se má disperze co nejdříve použít; je však možné disperzi uchovat při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C) po dobu až 6 hodin. Naředěnou infuzní disperzi lze před použitím uchovat v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu maximálně 24 hodin. Musí být chráněna před světlem a mrazem.

Nevyhazujte tento léčivý přípravek do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ONIVYDE pegylated liposomal obsahuje

- Léčivou látkou je irinotecanum. Jedna 10ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje irinotecanum 43 mg (jako irinotecani sucrosofatum v pegylované lipozomální formě).
- Dalšími složkami jsou: kolfosceryl-stearát (DSPC); cholesterol, sodná sůl MPEG-DSPE; sukrosofát; natrium-hydroxyethylpiperazinesilát (pufr HEPES); chlorid sodný a voda pro injekci. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal obsahuje sodík, pokud jste na dietě s omezeným příjmem sodíku, viz bod 2.

Jak přípravek ONIVYDE pegylated liposomal vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se dodává jako bílá až mírně nažloutlá neprůhledná izotonická lipozomální disperze ve skleněné injekční lahvičce.

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku s 10 ml koncentrátu.

Držitel rozhodnutí o registraci

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

Výrobce

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Norge

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 939 1000

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: + 4 021 528 52 80

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**Jak přípravek ONIVYDE pegylated liposomal připravit a podat**

- Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se dodává jako sterilní lipozomální disperze v koncentraci 4,3 mg/ml a před podáním se musí naředit. Nařed'te 5% injekčním roztokem glukózy nebo injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a připravte disperzi odpovídající dávky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal naředěnou na konečný objem 500 ml. Naředěnou disperzi promíchejte opatrným otáčením.
- Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se má podávat před leukovorinem a následným fluoruracilem. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se nesmí podávat jako bolusová injekce ani jako nenaředěná disperze.
- Při přípravě infuze se musí dodržovat aseptické postupy. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal je pouze k jednorázovému podání.
- Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit co nejdříve po naředění. Naředěnou infuzní disperzi lze před použitím uchovat po dobu až 6 hodin při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C) nebo po dobu nejvýše 24 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C). Musí být chráněna před světlem a mrazem.
- Je třeba dbát na to, aby nedošlo k extravazaci, a v místě infuze je třeba sledovat známky zánětu. Dojde-li k extravazaci, doporučuje se místo opláchnout injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a/nebo sterilní vodou a chladit ledem.

Jak s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal zacházet a jak jej zlikvidovat

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