

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de 10 ml de concentrat conține 43 mg de irinotecan anhidru bază liberă (sub formă de sare de sucrosofat în formulă lipozomală pegilată).

Un ml de concentrat conține 4,3 mg irinotecan anhidru bază liberă (sub formă de sare de sucrosofat în formulă lipozomală pegilată).

Excipient cu efect cunoscut

Un ml de concentrat conține sodiu 0,144 mmol (3,31 mg).
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Dispersie lipozomală izotonică opacă, de culoare albă până la slab gălbuie.
Concentratul are un pH de 7,2 și o osmolalitate de 295 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul adenocarcinomului pancreatic metastazat, în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin (LV), la pacienți adulți la care afecțiunea a progresat sub tratament pe bază de gemcitabină.

4.2 Doze și mod de administrare

ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecan) trebuie prescris și administrat pacienților numai de personal medical cu experiență în utilizarea tratamentelor anti-neoplazice.

ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecan) nu este echivalent cu formulele de irinotecan non-lipozomal și nu trebuie înlocuite.

Doze

ONIVYDE pegylated liposomal, leucovorin și 5-fluorouracil trebuie administrate secvențial. Doza recomandată și regimul de ONIVYDE pegylated liposomal este de 70 mg/m² administrată intravenos pe parcursul a 90 de minute, urmată de LV 400 mg/m² administrat intravenos pe parcursul a 30 minute, urmată de 5-FU 2400 mg/m² administrat intravenos pe parcursul a 46 de ore, la fiecare 2 săptămâni. ONIVYDE pegylated liposomal nu trebuie administrat în monoterapie.

La persoanele cunoscute a fi homozigote pentru alela UGT1A1*28, trebuie luată în considerare o doză inițială redusă de ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecan) de 50 mg/m² (vezi pct. 4.8 și 5.1). În cazul în care este bine tolerat în ciclurile ulterioare poate fi luată în considerare o creștere a dozei de ONIVYDE pegylated liposomal la 70 mg/m².

Premedicație

Se recomandă ca pacienții să utilizeze o premedicație cu doze standard de dexametazonă (sau un corticosteroid echivalent) împreună cu un antagonist 5-HT₃ (sau alt antiemetic) cu cel puțin 30 de minute înainte de perfuzia cu ONIVYDE pegylated liposomal.

Ajustarea dozelor

Toate modificările de doze trebuie să se bazeze pe cea mai severă toxicitate precedentă. Dozele de LV nu necesită ajustare. Pentru toxicitatea de gradul 1 și 2, nu sunt recomandate modificări ale dozelor. Pentru gestionarea toxicității determinate de ONIVYDE pegylated liposomal, de gradul 3 sau 4, se recomandă ajustarea dozei, așa cum este prezentat în tabelul 1 și tabelul 2.

În cazul pacienților care încep tratamentul cu 50 mg/m² de ONIVYDE pegylated liposomal și nu cresc doza la 70 mg/m², prima reducere de doză recomandată este la 43 mg/m² și cea de-a doua reducere a dozei la 35 mg/m². Pacienții care necesită o reducere și mai mare a dozei, trebuie să întrerupă tratamentul.

Pacienții cunoscuți a fi homozigoți pentru alela UGT1A1*28 și fără toxicitate medicamentoasă în timpul primului ciclu terapeutic (doză redusă de 50 mg/m²) pot beneficia de creșterea dozei de ONIVYDE pegylated liposomal la o doză totală de 70 mg/m² pe parcursul ciclurilor ulterioare, în funcție de toleranța individuală a fiecărui pacient.

Tabelul 1: Modificări recomandate ale dozelor pentru ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV pentru toxicitate de gradul 3-4 pentru pacienții non-homozigoți pentru UGT1A1*28

<i>Grad toxicitate (valoare) după NCI CTCAE v 4.0¹</i>	Ajustare ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (pentru pacienții non-homozigoți pentru UGT1A1*28)	
Toxicitate hematologică		
<u>Neutropenie</u>	Nu trebuie început un ciclu nou de tratament până când numărul absolut de neutrofile nu este ≥ 1500 celule/mm ³	
Gradul 3 sau Gradul 4 (< 1000 celule/mm³) sau febră neutropenică	Prima apariție	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal la 50 mg/m ² Se reduce doza de 5-FU cu 25% (1800 mg/m ²).
	A doua apariție	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal la 43 mg/m ² Se reduce doza de 5-FU cu încă 25% (1350 mg/m ²).
	A treia apariție	Se întrerupe tratamentul
<u>Trombocitopenie</u> <u>Leucopenie</u>	Nu trebuie început un ciclu nou de tratament până când numărul absolut de trombocite nu este ≥ 100000 trombocite/mm ³ Modificarea dozelor pentru leucopenie și trombocitopenie se bazează pe gradul de toxicitate NCI CTCAE și este similară cu cea recomandată pentru neutropenie, descrisă mai sus.	
Toxicitate non-hematologică²		
<u>Diaree</u>	Nu trebuie început un ciclu nou de tratament până când diareea nu se remite cel puțin la gradul 1 (cu 2-3 scaune/zi mai multe decât înainte de tratament).	
Gradul 2	Nu trebuie început un ciclu nou de tratament până când diareea nu se remite cel puțin la gradul 1 (cu 2-3 scaune/zi mai multe decât înainte de tratament).	

Grad toxicitate (valoare) după NCI CTCAE v 4.0¹	Ajustare ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (pentru pacienții non-homozigoți pentru UGT1A1*28)	
Gradul 3 sau 4	Prima apariție	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal la 50 mg/m ² Se reduce doza de 5-FU cu 25% (1800 mg/m ²)
	A doua apariție	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal la 43 mg/m ² Se reduce doza de 5-FU cu încă 25% (1350 mg/m ²)
	A treia apariție	Se întrerupe tratamentul
<u>Greută/vărsături</u>	Nu trebuie început un ciclu nou de tratament până când greața/vărsăturile nu se remit cel puțin la gradul 1 sau la stadiul de referință.	
Grad 3 sau 4 (în pofida tratamentului antiemetic)	Prima apariție	Se optimizează tratamentul antiemetic Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal la 50 mg/m ²
	A doua apariție	Se optimizează tratamentul antiemetic Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal la 43 mg/m ²
	A treia apariție	Se întrerupe tratamentul
<u>Toxicitate hepatică, renală, respiratorie sau de altă natură²</u> Gradul 3 sau 4	Nu trebuie început un ciclu nou de tratament până când reacția adversă nu se remite cel puțin la gradul 1	
	Prima apariție	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal la 50 mg/m ² Se reduce doza de 5-FU cu 25% (1800 mg/m ²)
	A doua apariție	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal la 43 mg/m ² Se reduce doza de 5-FU cu încă 25% (1350 mg/m ²)
Reacție anafilactică	Prima apariție	Se întrerupe tratamentul

¹ NCI CTCAE v 4.0 = Criteriile de terminologie comună ale Institutului Național al Cancerului pentru reacțiile adverse, versiunea 4.0

² Sunt excluse astenia și anorexia; Astenia și anorexia de gradul 3 nu necesită ajustarea dozelor.

Tabelul 2: Modificări recomandate ale dozelor pentru ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV pentru toxicitate de gradul 3-4 pentru pacienții homozigoți pentru UGT1A1*28

Grad toxicitate (valoare) după NCI CTCAE v 4.0¹	Ajustare ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (pentru pacienții homozigoți pentru UGT1A1*28) cu creștere³ anterioară la 70 mg/m²	
Reacții adverse² Gradul 3 sau 4	Nu trebuie început un ciclu nou de tratament până când reacția adversă nu se remite cel puțin la gradul 1	
	Prima apariție	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal la 43 mg/m ² modificarea dozei 5-FU ca în tabelul 1

	<i>A doua apariție</i>	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal la 35 mg/m ² modificarea dozei 5-FU ca în tabelul 1
	<i>A treia apariție</i>	Se întrerupe tratamentul

¹ NCI CTCAE v 4.0 = Criteriile de terminologie comună ale Institutului Național al Cancerului pentru reacțiile adverse, versiunea 4.0

² Sunt excluse astenia și anorexia; astenia și anorexia de gradul 3 nu necesită ajustarea dozelor.

³ În cazul creșterii dozei de ONIVYDE pegylated liposomal la 70 mg/m², dacă este tolerată în ciclurile ulterioare, trebuie să se urmeze modificările recomandate ale dozei în Tabelul 1.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu au fost realizate studii dedicate insuficienței hepatice cu ONIVYDE pegylated liposomal.

Utilizarea ONIVYDE pegylated liposomal trebuie evitată la pacienții cu bilirubină > 2,0 mg/dl, sau cu aspartat aminotransferaza (AST) și alanin aminotransferaza (ALT) de > 2,5 ori mai mare decât limita superioară a normalului (LSN) sau > 5 ori LSN în cazul prezenței metastazelor hepatice (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu au fost realizate studii vizând insuficiența renală cu ONIVYDE pegylated liposomal. Nu este recomandată o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Utilizarea ONIVYDE pegylated liposomal nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (CLcr < 30 ml/min).

Vârstnici

Patruzeci și unu la sută (41%) dintre pacienții tratați cu ONIVYDE pegylated liposomal în cadrul acestui program clinic au fost cu vârsta ≥ 65 de ani. Nu este recomandată o ajustare a dozei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ONIVYDE pegylated liposomal la copii și adolescenți cu vârsta ≤ 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

ONIVYDE pegylated liposomal se administrează intravenos. Concentratul trebuie diluat înainte de administrare și administrat sub forma unei perfuzii intravenoase unice cu o durată de 90 de minute. Pentru detalii suplimentare, vezi pct. 6.6.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

ONIVYDE pegylated liposomal este un medicament citotoxic. La manipularea sau administrarea ONIVYDE pegylated liposomal este recomandată utilizarea mănușilor, ochelarelor și a echipamentului de protecție. Persoanele însărcinate nu trebuie să manipuleze ONIVYDE pegylated liposomal.

4.3 Contraindicații

Antecedente de hipersensibilitate severă la irinotecan sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Alăptare-(vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

ONIVYDE pegylated liposomal este o formulă lipozomală de irinotecan cu proprietăți farmacocinetice diferite în comparație cu irinotecanul non-lipozomal. Concentrația și formula dozei sunt diferite în comparație cu irinotecanul non-lipozomal.

ONIVYDE pegylated liposomal nu este echivalent cu alte formule de irinotecan non-lipozomal și nu trebuie înlocuite.

La numărul limitat de pacienți expuși în prealabil la irinotecan non-lipozomal, nu a fost demonstrat niciun beneficiu al ONIVYDE pegylated liposomal.

Mielosupresie/neutropenie

În timpul tratamentului cu ONIVYDE pegylated liposomal, se recomandă monitorizarea hemogramei complete. Pacienții trebuie atenționați cu privire la riscul de neutropenie și la semnificația febrei. Timpul median de atingere a valorii minime pentru neutropenia de grad ≥ 3 este de 23 de zile (interval între 8 și 104) după administrarea primei doze de tratament cu ONIVYDE pegylated liposomal. Neutropenia febrilă (temperatura corpului $> 38^{\circ}\text{C}$ și număr de neutrofile ≤ 1000 celule/ mm^3) trebuie tratată de urgență în spital cu antibiotice cu spectru larg administrate intravenos. ONIVYDE pegylated liposomal trebuie întrerupt în cazul apariției febrei neutropenice sau dacă numărul absolut de neutrofile scade sub 1500 celule/ mm^3 . Au fost observate cazuri de sepsis cu febră neutropenică și șoc septic consecutiv cu evoluție letală la pacienții cu adenocarcinom pancreatic metastatic tratat cu ONIVYDE pegylated liposomal.

La pacienții la care s-au înregistrat reacții hematologice severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2). Pacienții cu insuficiență medulară severă nu trebuie tratați cu ONIVYDE pegylated liposomal.

Antecedentele de iradiere abdominală cresc riscul apariției neutropeniei severe și neutropeniei febrile în urma tratamentului cu ONIVYDE pegylated liposomal. În cazul pacienților care au efectuat iradiere abdominală se recomandă monitorizarea atentă a hemogramei și utilizarea factorilor de creștere hematopoietici. O atenție deosebită trebuie manifestată la pacienții la care administrarea de ONIVYDE pegylated liposomal este însoțită de iradiere concomitentă.

Pacienții cu deficit de glucuronidare a bilirubinei, cum sunt cei cu sindrom Gilbert, pot prezenta un risc crescut de mielosupresie în timpul tratamentului cu ONIVYDE pegylated liposomal.

În comparație cu populația caucaziană, pacienții asiatici prezintă un risc crescut de neutropenie severă și febrilă în urma tratamentului cu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (vezi pct. 4.8 și 5.2).

Efecte imunosupresoare și vaccinuri

Administrarea vaccinurilor vii sau viu-atenuate la pacienții imunocompromiși prin tratament medicamentos chimioterapeutic, inclusiv cu ONIVYDE pegylated liposomal, poate provoca infecții severe sau letale; de aceea, administrarea de vaccinuri vii trebuie evitată. Pot fi administrate vaccinuri moarte sau inactivate; totuși, răspunsul la aceste vaccinuri poate fi diminuat.

Interacțiuni cu inductori puternici ai izoenzimei CYP3A4

ONIVYDE pegylated liposomal nu trebuie administrat împreună cu inductori puternici ai izoenzimei CYP3A4 cum sunt anticonvulsivantele (fenitoină, fenobarbital sau carbamazepină), rifampicina, rifabutinul, sunătoarea, decât în cazul în care nu există alternative terapeutice. Doza inițială adecvată pentru pacienții aflați în tratament cu astfel de anticonvulsivante sau cu alți inductori puternici nu a fost definită. Trebuie luată în considerare substituția acestora cu tratamente non-inductoare enzimatică cu cel puțin 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu ONIVYDE pegylated liposomal (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau cu inhibitori puternici ai UGT1A1

ONIVYDE pegylated liposomal nu trebuie administrat cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu suc de grapefruit, claritromicină, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol). Administrarea inhibitorilor puternici ai izoenzimei CYP3A4 trebuie întreruptă cu cel puțin 1 săptămână înainte de începerea tratamentului cu ONIVYDE pegylated liposomal.

ONIVYDE pegylated liposomal nu trebuie administrat împreună cu inhibitori puternici ai UGT1A (de exemplu atazanavir, gemfibrozil, indinavir) cu excepția cazului în care nu există alternative terapeutice.

Diaree

Diareea poate apărea precoce (debut la mai puțin de 24 de ore de la începutul tratamentului cu ONIVYDE pegylated liposomal) sau tardiv (> 24 ore) (vezi pct. 4.8).

La pacienții care manifestă diaree cu debut precoce, trebuie luată în considerare administrarea de atropină profilactic sau terapeutic, dacă nu este contraindicat. Pacienții trebuie avertizați referitor la riscul apariției tardive a diareei, care poate fi invalidantă și, în rare cazuri, poate pune viața în pericol deoarece scaunele apoase persistente pot provoca deshidratare, dezechilibru hidroelectrolitic, colită, ulcerații gastrointestinale, infecții sau sepsis.

Imediat după apariția primului scaun lichid, pacientul trebuie să înceapă să bea cantități mari de băuturi cu electroliți. Pacienții trebuie să aibă imediat la dispoziție loperamidă (sau tratament echivalent) pentru a începe tratamentul diareei tardive. Tratamentul cu loperamidă trebuie inițiat la apariția primului scaun slab încheșat sau moale sau imediat după debutul scaunelor mai frecvente decât în mod normal. Loperamida trebuie administrată până când pacientul nu mai are scaune diareice cel puțin 12 ore.

Dacă diareea persistă atunci când pacientul este sub tratament cu loperamidă mai mult de 24 de ore, trebuie luată în considerare adăugarea tratamentului antibiotic oral (de exemplu fluorochinolonă timp de 7 zile). Loperamida nu trebuie utilizată mai mult de 48 de ore consecutive din cauza riscului de ileus paralic. Dacă diareea persistă mai mult de 48 de ore, se oprește administrarea de loperamidă, se monitorizează și se înlocuiesc lichidele și electroliții și se continuă suportul antibiotic până la remisia simptomelor însoțitoare.

Tratamentul cu ONIVYDE pegylated liposomal trebuie amânat până la remisia diareei la \leq Gradul 1 (cu 2-3 scaune/zi mai multe decât înainte de tratament). ONIVYDE pegylated liposomal nu trebuie administrat pacienților cu obstrucție intestinală și afecțiune intestinală inflamatorie cronică, decât după remisia acesteia.

După diareea de gradul 3 sau 4, dozele ulterioare de ONIVYDE pegylated liposomal trebuie reduse (vezi pct. 4.2).

Reacții colinergice

Debutul precoce al diareei poate fi însoțit de simptome colinergice cum sunt rinită, salivă crescută, hiperemie, diaforeză, bradicardie, mioză și hiperperistaltism. În cazul simptomelor colinergice trebuie administrată atropină.

Reacțiile acute provocate de perfuzie și asociate acesteia

La pacienții aflați sub tratament cu ONIVYDE pegylated liposomal au fost raportate reacții asociate cu perfuzia, constând în principal din eritem, urticarie, edem periorbital sau prurit. Reacțiile noi (toate de gradul 1 sau 2) au apărut în general precoce în timpul tratamentului cu ONIVYDE pegylated liposomal, numai la 2 din 10 pacienți remarcându-se reacții după a cincea doză. Pot apărea reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacție acută la perfuzie. În cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate, tratamentul cu ONIVYDE pegylated liposomal trebuie întrerupt.

Procedură Whipple anterioară

Pacienții care au avut în antecedente o procedură Whipple prezintă un risc mai mare de infecții severe în urma tratamentului cu ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu 5-FU și leucovorin (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de infecție.

Tulburări vasculare

ONIVYDE pegylated liposomal a fost asociat cu evenimente tromboembolice cum sunt embolia pulmonară, tromboza venoasă și tromboembolismul arterial. Trebuie obținut un istoric medical detaliat pentru identificarea pacienților cu factori de risc multipli în plus față de neoplasmul subiacent. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele de tromboembolism și instruiți să contacteze imediat medicul sau asistenta medicală dacă apar astfel de semne sau simptome.

Toxicitate pulmonară

S-au înregistrat reacții asemănătoare cu cele asociate bolii pulmonare interstițiale (BPI) ce au dus la deces la pacienții tratați cu irinotecan non-lipozomal. În studiile clinice cu ONIVYDE pegylated liposomal nu a fost raportată nicio reacție asemănătoare cu cele din BPI. Factorii de risc includ boală pulmonară pre-existentă, utilizarea unor medicamente pneumotoxice, a factorilor stimulatori ai coloniilor sau radioterapie în antecedente. Pacienții cu factori de risc trebuie monitorizați îndeaproape pentru a depista simptomele respiratorii, înaintea și în timpul tratamentului cu ONIVYDE pegylated liposomal. La un mic procent din pacienții înrolați într-un studiu clinic cu irinotecan s-a observat pe radiografia toracică un model reticulo-nodular. Dispneea nou apărută sau progresivă, tusea și febra trebuie să determine întreruperea tratamentului cu ONIVYDE pegylated liposomal. Tratamentul cu ONIVYDE pegylated liposomal trebuie întrerupt la pacienții cu diagnostic confirmat de BPI.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu hiperbilirubinemie s-au înregistrat concentrații crescute ale SN-38 totale (vezi pct. 5.2) și, de aceea, riscul de neutropenie este crescut. La pacienții cu bilirubină totală de 1,0-2,0 mg/dl, trebuie efectuată o monitorizare regulată a hemogramei complete. Trebuie acordată atenție pacienților cu insuficiență hepatică (bilirubină > 2 ori peste limita superioară a normalului [LSN]; transaminaze > 5 ori LSN). Este necesară o atenție sporită atunci când ONIVYDE pegylated liposomal este administrat în combinație cu alte medicamente hepatotoxice, în special la pacienți cu insuficiență hepatică preexistentă.

Insuficiență renală

Utilizarea ONIVYDE pegylated liposomal la pacienții cu insuficiență renală semnificativă nu a fost stabilită (vezi pct. 5.2).

Pacienți subponderali (indice de masă corporală < 18,5 kg/m²)

În studiul clinic care a evaluat ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, 5 din 8 pacienți subponderali au dezvoltat reacții adverse de gradul 3 sau 4, cel mai frecvent mielosupresie, în timp ce 7 din 8 pacienți au necesitat o modificare a dozei, de exemplu, întârzierea administrării, reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. O atenție deosebită trebuie manifestată la administrarea de ONIVYDE pegylated liposomal la pacienții cu indicii de masă corporală < 18,5 kg/m².

Excipienți

Fiecare ml de ONIVYDE pegylated liposomal conține sodiu 0,144 mmol (3,31 mg). Acest fapt trebuie luat în considerare la pacienții cu regim hiposodat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informațiile referitoare la interacțiunea dintre ONIVYDE pegylated liposomal și alte medicamente sunt preluate din literatura de specialitate publicată referitoare la irinotecan nonlipozomal.

Interacțiuni care afectează utilizarea ONIVYDE pegylated liposomal

Inductori puternici ai izoenzimei CYP3A4

La pacienții la care se administrează concomitent irinotecan non-lipozomal și medicamente anticonvulsivante cu efect inductor asupra izoenzimei CYP3A4 cum sunt fenitoina, fenobarbitalul sau carbamazepina s-a înregistrat o reducere semnificativă a expunerii la irinotecan (scădere a ASC cu 12% în cazul sunătorii, 57%-79% în cazul fenitoinii, fenobarbitalului sau carbamazepinei) și SN-38 (scădere a ASC cu 42% în cazul sunătorii, 36%-92% în cazul fenitoinii, fenobarbitalului sau carbamazepinei). Astfel, administrarea concomitentă a ONIVYDE pegylated liposomal cu inductori ai izoenzimei CYP3A4 poate reduce expunerea sistemică la ONIVYDE pegylated liposomal.

Inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 și UGT1A1

Pacienții la care se administrează concomitent irinotecan non-lipozomal și ketoconazol, un inhibitor al 3A4 și UGT1A1, au o expunere crescută la SN-38 cu 109%. De aceea, administrarea concomitentă a ONIVYDE pegylated liposomal cu alți inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu suc de grapefruit, claritromicină, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol) poate crește expunerea sistemică la ONIVYDE pegylated liposomal. Ca urmare a interacțiunii medicamentoase dintre irinotecanul non-lipozomal și ketoconazol, administrarea concomitentă a ONIVYDE pegylated liposomal cu alți inhibitori ai enzimei UGT1A1 (de exemplu atazanavir, gemfibrozil, indinavir) poate crește expunerea sistemică la ONIVYDE pegylated liposomal.

Administrarea concomitentă a ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV nu alterează farmacocinetica ONIVYDE pegylated liposomal, pe baza analizei farmacocinetice a populației.

Nu sunt cunoscute interacțiuni dintre ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecan) cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu ONIVYDE pegylated liposomal și timp de cel puțin 1 lună după întreruperea acestuia. Bărbații trebuie să utilizeze prezervativul în timpul tratamentului cu ONIVYDE pegylated liposomal și timp de 4 luni după încheierea lui.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea ONIVYDE pegylated liposomal la femeile gravide. Atunci când este administrat la femei gravide, ONIVYDE pegylated liposomal poate fi dăunător fătului, având în vedere că irinotecanul s-a dovedit a fi embriotoxic și teratogenic la animale (vezi pct. 5.3). De aceea, pe baza rezultatelor obținute din studiile la animale și a mecanismului de acțiune a irinotecanului, ONIVYDE pegylated liposomal nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Dacă ONIVYDE pegylated liposomal este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului, pacienta trebuie informată în ceea ce privește potențialele pericole asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ONIVYDE pegylated liposomal sau metaboliții acestuia sunt excretați în laptele uman. Din cauza potențialelor reacții adverse severe ale ONIVYDE pegylated liposomal la sugari,

ONIVYDE pegylated liposomal este contraindicat în timpul alăptării- (vezi pct. 4.3). Pacientele nu trebuie să alăpteze decât după o lună după ultima doză.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul ONIVYDE pegylated liposomal asupra fertilității la om. La animale s-a demonstrat că irinotecanul non-lipozomal determină atrofii ale organelor reproducătoare la masculi și femele după administrarea unor doze zilnice multiple de irinotecan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ONIVYDE pegylated liposomal are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În timpul tratamentului, pacienții trebuie să fie atenți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Următoarele reacții adverse, considerate a fi posibil sau probabil asociate cu administrarea ONIVYDE pegylated liposomal, au fost raportate la 264 pacienți cu adenocarcinom metastatic pancreatic, dintre care la 147 s-a administrat ONIVYDE pegylated liposomal în monoterapie (100 mg/m²) și la 117 s-a administrat ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m²) împreună cu 5-FU/LV.

Cele mai frecvente reacții adverse (incidență $\geq 20\%$) la ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV au fost: diaree, greață, vărsături, scădere a apetitului alimentar, neutropenie, fatigabilitate, astenie, anemie, stomatită și febră. Cele mai frecvente reacții adverse severe ($\geq 2\%$) la tratamentul cu ONIVYDE pegylated liposomal au fost diareea, vărsăturile, neutropenia febrilă, greața, febra, sepsisul, deshidratarea, șocul septic, pneumonia, insuficiența renală acută și trombocitopenia.

Frecvența reacțiilor adverse ce au determinat întreruperea permanentă a tratamentului a fost de 11% în brațul de tratament ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV și de 12% în brațul cu monoterapie.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse ce au determinat întreruperea tratamentului au fost infecția și diareea în brațul de tratament ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV și vărsăturile și diareea în brațul cu monoterapie.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse ce pot apărea în timpul tratamentului cu ONIVYDE pegylated liposomal sunt rezumate mai jos și sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe, în ordinea frecvenței (Tabelul 3). În cadrul fiecărei categorii de frecvență și a fiecărui sistem, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență utilizate pentru reacțiile adverse sunt: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)**.

Tabelul 3: Reacțiile adverse raportate în asociere cu tratamentul cu ONIVYDE pegylated liposomal în Studiul clinic NAPOLI-1

Aparate, sisteme și organe, MedDRA*	Frecvența reacției adverse**
Infecții și infestări	<i>Frecvente:</i> Șoc septic, sepsis, pneumonie, neutropenie febrilă, gastroenterită, candidoză orală <i>Mai puțin frecvente:</i> Sepsis biliar
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Foarte frecvente:</i> Neutropenie, leucopenie, anemie, trombocitopenie <i>Frecvente:</i> Limfopenie

Aparate, sisteme și organe, MedDRA*	Frecvența reacției adverse**
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Mai puțin frecvente: Hipersensibilitate</i>
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Foarte frecvente:</i> Hipopotasemie, hipomagneziemie, deshidratare, apetit alimentar scăzut <i>Frecvente:</i> Hipoglicemie, hiponatremie, hipofosfatemie
Tulburări psihice	<i>Frecvente:</i> Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Foarte frecvente:</i> Amețeli <i>Frecvente:</i> Sindrom colinergic, disgeuzie
Tulburări cardiace	<i>Frecvente:</i> Hipotensiune arterială
Tulburări vasculare	<i>Frecvente:</i> Embolism pulmonar, embolism, tromboză venoasă profundă <i>Mai puțin frecvente:</i> Tromboză
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>Frecvente:</i> Dispnee, disfonie <i>Mai puțin frecvente:</i> Hipoxie
Tulburări gastro-intestinale	<i>Foarte frecvente:</i> Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale, stomatită <i>Frecvente:</i> Colită, hemoroizi <i>Mai puțin frecvente:</i> Esofagită, proctită
Tulburări hepatobiliare	<i>Frecvente:</i> Hipoalbuminemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Foarte frecvente:</i> Alopecie <i>Mai puțin frecvente:</i> Eritem maculo-papular, decolorări unghiale
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Frecvente:</i> Insuficiență renală acută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Foarte frecvente:</i> Febră, edem periferic, inflamații ale mucoaselor, fatigabilitate, astenie <i>Frecvente:</i> Reacții adverse asociate cu perfuzia, edem
Investigații diagnostice	<i>Foarte frecvente:</i> Scădere ponderală <i>Frecvente:</i> Bilirubină crescută, alanin aminotransferaza crescută, aspartat aminotransferaza crescută, Raportul normalizat internațional crescut

* Versiunea MedDRA 14.1

** Aparițiile rare nu pot fi estimate din studiul NAPOLI-1 din cauza dimensiunii reduse a eșantionului

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În studiul clinic NAPOLI-1 au fost observate următoarele reacții adverse:

Mielosupresia

Mielosupresia (neutropenie/leucopenie, trombocitopenie și anemie) a fost mai frecvent întâlnită în brațul de tratament ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV în comparație cu brațul de control 5-FU/LV.

Neutropenie/leucopenie

Neutropenia/leucopenia a fost cea mai semnificativă reacție de toxicitate hematologică. Neutropenia de grad 3 sau mai mare a apărut mai frecvent la pacienții tratați cu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (27,4%) în comparație cu pacienții tratați cu 5-FU/LV (1,5%). Febra neutropenică/sepsisul au apărut mai frecvent în brațul cu tratament combinat ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV [la 4 pacienți (3,4%)] în comparație cu brațul de control 5-FU/LV [la 1 pacient (0,7%)].

Trombocitopenie

Trombocitopenia de gradul 3 sau mai mare a apărut la 2,6% dintre pacienții tratați cu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV și la 0% dintre pacienții tratați cu 5-FU/LV.

Anemia

Anemia de gradul 3 sau mai mare a apărut la 10,3% dintre pacienții tratați cu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV și la 6,7% dintre pacienții tratați cu 5-FU/LV.

Insuficiența renală acută

Afectarea renală și insuficiența renală acută au fost identificate, de obicei, la pacienții cu depleție volemică din cauza grețurilor/vărsăturilor și/sau diareei. Insuficiența renală acută a fost raportată la 6 din 117 pacienți (5,1%) din brațul ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, la 10 din 147 (6,8%) din brațul cu ONIVYDE pegylated liposomal în monoterapie și la 6 din 134 pacienți (4,5%) din brațul 5-FU/LV.

Diareea și reacțiile adverse legate de aceasta

Diareea este o reacție adversă foarte frecventă ce poate duce la colită, ileus, gastroenterită, fatigabilitate, deshidratare, scădere ponderală, toxicitate renală, hiponatremie și hipopotasemie. Afectarea renală și insuficiența renală acută au fost identificate, de obicei, la pacienții cu depleție volemică din cauza vărsăturilor severe și/sau diareei. În studiul clinic, diareea de gradul 3 sau 4 a apărut la 15 din 117 pacienți (12,8%) cărora li s-a administrat tratament cu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV. În cazul pacienților cu diaree tardivă, timpul median până la declanșarea acesteia a fost de 8 zile de la doza anterioară de ONIVYDE pegylated liposomal. Poate apărea o diaree cu debut precoce, declanșată în mod tipic la ≤ 24 de ore după administrarea dozei, și este, de obicei, tranzitorie. Debutul precoce al diareei poate fi de asemenea însoțit de simptome colinergice care includ rinită, salivatie crescută, înroșire a feței, diaforeză, bradicardie, mioză și hiperstaltism, care poate induce crampe abdominale. În studiul clinic, diareea cu debut precoce a apărut la 35 de pacienți (29,9%) și reacțiile colinergice au apărut la 4 pacienți (3,4%) care au utilizat ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Se întrerupe tratamentul cu ONIVYDE pegylated liposomal pentru diareea de gradul 2-4 și se inițiază tratamentul pentru diaree. După remisia la diaree de gradul 1, se reia tratamentul cu ONIVYDE pegylated liposomal cu o doză redusă (vezi pct. 4.2).

Reacții la perfuzie

Reacțiile acute la perfuzie au fost raportate la 8 din 117 pacienți (6,8%) din brațul ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, la 3 din 147 pacienți (2,0%) din brațul cu ONIVYDE pegylated liposomal în monoterapie și la 8 din 134 pacienți (6,0%) din brațul 5-FU/LV.

Alte grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În general, nu au fost raportate diferențe clinice majore în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între pacienții ≥ 65 de ani și pacienții < 65 de ani, deși s-a remarcat o frecvență mai mare a întreruperii tratamentului (14,8% vs 7,9%) în prima categorie de pacienți aflați în tratament cu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV în studiul NAPOLI-1 și, la unele cazuri, reacțiile adverse nu s-au remis. Reacțiile adverse de grad 3 sau mai mare și reacțiile adverse severe determinate de tratament au fost mai frecvente la pacienții cu vârsta < 65 ani (84,1% și 50,8%) în comparație cu pacienții ≥ 65 ani (68,5% și 44,4%). Din contră, la pacienții > 75 ani (n=12) s-au constatat reacții adverse severe mai frecvente, întârzieri ale dozelor, reduceri ale dozelor și întreruperea tratamentului în comparație cu

pacienții ≤ 75 ani (n=105) în timpul tratamentului cu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV în studiul efectuat la pacienții cu adenocarcinom pancreatic.

Populația asiatică

În comparație cu pacienții caucazieni, la cei asiatici s-a observat o incidență mai mică a diareei [14 (19,2%) din 73 caucazieni au avut diaree \geq Gradul 3 și 1 din 33 (3,3%) asiatici au avut diaree \geq Gradul 3], dar la aceștia s-a constatat o incidență și o severitate mai mare a neutropeniei. La pacienții la care se administrează ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, incidența neutropeniei \geq gradul 3 a fost mai mare la pacienții asiatici [18 din 33 (55%)] în comparație cu pacienții caucazieni [13 din 73 (18%)]. Febra neutropenică/sepsisul neutropenic au fost raportate la 6% din pacienții asiatici, în comparație cu 1% dintre pacienții caucazieni. Acest aspect este consecvent cu o analiză farmacocinetică populațională, care a arătat la asiatici o expunere mai mică la irinotecan și o expunere mai mare la metabolitul său activ SN-38, în comparație cu caucazienii.

Pacienții cu insuficiență hepatică

În studiile clinice cu irinotecan non-lipozomal administrat într-o schemă de administrare săptămânală, pacienții cu o valoare de referință a bilirubinei totale plasmatice ușor crescută (între 1,0 și 2,0 mg/dl) au înregistrat o probabilitate semnificativ crescută de a manifesta o neutropenie de gradul 3 sau 4 după primul ciclu de administrare, comparativ cu pacienții cu valori ale bilirubinei mai mici de 1,0 mg/dl.

Pacienții cu procedură Whipple anterioară

În studiul clinic care a evaluat ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, pacienții cu o procedură Whipple anterioară au avut un risc mai mare de infecții severe în urma tratamentului cu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV [9 din 29 (30%) în comparație] cu 11 din 88 (12,5%) pacienți fără procedură Whipple în antecedente.

Pacienții cu alele UGT1A1

Subiecții 7/7 homozigoți pentru alela UGT1A1*28 prezintă un risc crescut de neutropenie după irinotecan non-lipozomal. În studiul clinic care a evaluat ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, frecvența neutropeniei \geq Gradul 3 la acești pacienți [2 din 7 (28,6%)] a fost similară cu frecvența la pacienții non-homozigoți pentru alela UGT1A1*28 care au utilizat o doză inițială de ONIVYDE pegylated liposomal of 70 mg/m² [30 din 110 (27,3%)] (vezi pct. 5.1).

Pacienții subponderali (indice de masă corporală $< 18,5$ kg/m²)

În studiul clinic care a evaluat ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, 5 din 8 pacienți subponderali au dezvoltat o reacție adversă de gradul 3 sau 4, cel mai frecvent mielosupresie, în timp ce 7 din 8 pacienți au necesitat o modificare a dozei, de exemplu, întârzierea administrării, reducerea dozei sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, ONIVYDE pegylated liposomal a fost administrat în doze de până la 210 mg/m² la pacienți cu diverse tipuri de neoplasm. Reacțiile adverse la acești pacienți au fost similare cu cele raportate la doza și regimul recomandate.

S-au raportat cazuri de supradozaj la administrarea de irinotecan non-lipozomal, la doze de aproximativ de două ori mai mari decât doza terapeutică recomandată de irinotecan, cantitate care poate fi letală. Cele mai semnificative reacții adverse raportate au fost neutropenia severă și diareea severă.

Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu ONIVYDE pegylated liposomal. Trebuie instituit un tratament simptomatic maximal pentru a preveni deshidratarea din cauza diareei și pentru a trata complicațiile infecțioase.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XX19

Mecanism de acțiune

Substanța activă din ONIVYDE pegylated liposomal este irinotecanul (un inhibitor al topoizomerazei I) încapsulat într-o veziculă cu două straturi lipidice sau lipozom.

Irinotecanul este un derivat al camptotecinului. Camptotecinul acționează ca un inhibitor specific al ADN-topoizomerazei I. Irinotecanul și metabolitul său activ SN-38 se leagă reversibil la complexul topoizomerază I-ADN și induce leziuni la nivelul ADN-ului pe o singură direcție și blochează furca de replicare a ADN și este responsabil de citotoxicitate. Irinotecanul este metabolizat de carboxilesterază în SN-38. SN-38 este de aproximativ 1000 de ori mai potent decât irinotecanul ca inhibitor al topoizomerazei I purificată din linii celulare tumorale de la om și rozătoare.

Efecte farmacodinamice

La modele animale, s-a demonstrat că ONIVYDE pegylated liposomal extinde valorile plasmatiche ale irinotecanului și prelungeste expunerea la metabolitul activ SN-38 la locul tumorii.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea ONIVYDE pegylated liposomal au fost investigate într-un studiu clinic controlat, multinațional, randomizat, deschis (NAPOLI-1), în care au fost testate două regimuri de tratament la pacienții cu adenocarcinom pancreatic metastatic cu progresie documentată a bolii după tratament cu gemcitabină sau tratament combinat cu gemcitabină. Studiul a fost proiectat pentru a evalua eficacitatea clinică și siguranța monoterapiei cu ONIVYDE pegylated liposomal sau a tratamentului combinat ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV în comparație cu un braț de control activ în tratament cu 5-FU/LV.

Pacienții randomizați în grupul ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV au utilizat ONIVYDE pegylated liposomal în doză de 70 mg/m² administrat în perfuzie intravenoasă cu o durată de 90 de minute, urmat de LV 400 mg/m² intravenos cu o durată de 30 minute, urmat de 5-FU 2400 mg/m² administrat intravenos cu o durată de 46 de ore, regim administrat la fiecare 2 săptămâni. La pacienții homozigoți pentru alela UGT1A1*28 s-a administrat o doză inițială redusă de ONIVYDE pegylated liposomal (vezi pct. 4.2). Pacienții randomizați la 5-FU/LV au utilizat leucovorin 200 mg/m² administrat intravenos cu o durată de 30 de minute, urmat de 5-FU 2000 mg/m² administrat intravenos cu o durată de 24 de ore, regim administrat în zilele 1, 8, 15 și 22 dintr-un ciclu de 6 săptămâni. La pacienții randomizați în grupul de tratament cu ONIVYDE pegylated liposomal în monoterapie, s-a administrat 100 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu o durată de 90 de minute la fiecare 3 săptămâni.

Criteriile de eligibilitate cheie pentru pacienții cu adenocarcinom metastatic al pancreasului din studiul clinic NAPOLI-1 au fost Indicele de performanță Karnofsky (KPS) ≥ 70, valoare normală a bilirubinei, valori ale transaminazelor ≤ 2,5 ori LSN sau ≤ 5 ori LSN la pacienții cu metastaze hepatice și albumină ≥ 3,0 g/dl.

Au fost randomizați în total 417 pacienți în cele trei brațe de tratament: brațul ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N=117), brațul cu ONIVYDE pegylated liposomal monoterapie (N=151) și brațul cu 5-FU/LV (N=149). Datele demografice ale pacienților și caracteristicile bolii la intrarea în studiu au fost bine echilibrate între brațele studiului.

În cadrul populației cu intenție de tratament (randomizată), vârsta medie a fost de 63 de ani (interval cuprins între 31-87 ani), 57% au fost bărbați și 61% au fost caucazieni și 33% asiatici. Valoarea medie de referință a albuminei a fost de 3,6 g/dl, și KPS de referință a fost de 90-100 la 55% dintre pacienți. Caracteristicile afecțiunii au fost următoarele: 68% dintre pacienți aveau metastaze hepatice și 31% metastaze pulmonare; 12% dintre pacienți nu au urmat alte cure anterioare pentru tratamentul metastazelor, 56% dintre pacienți au urmat 1 linie anterioară de tratament al metastazelor iar 32% dintre pacienți au urmat 2 sau mai multe linii anterioare de tratament al metastazelor.

Pacienții au utilizat tratament până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă. Obiectivul primar a fost Supraviețuirea globală (SG). Obiectivele suplimentare au inclus Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și Rata de răspuns obiectiv (RRO). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3. Supraviețuirea globală este ilustrată în figura 1.

Tabelul 4 Rezultate ale eficacității din studiul clinic NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N= 117)	5-FU/LV (N= 119)
Supraviețuirea globală¹		
Număr de decese, n (%)	75 (64)	80 (67)
SG mediană (luni)	6,1	4,2
(Î 95%)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Raportul hazardelor (Î 95%) ³	0,67 (0,49-0,92)	
valoare p ⁻⁴	0,0122	
Supraviețuire-fără progresia bolii^{1,2}		
Deces sau progresie, n (%)	83 (71)	92 (77)
SFP mediană (luni)	3,1	1,5
(Î 95%)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Raportul hazardelor (Î 95%) ³	0,56 (0,41-0,75)	
valoare p ⁻⁴	0,0001	
Rata de răspuns obiectiv²		
N	19	1
RRO (%)	16,2	0,8
Î 95% din Rată ⁵	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Diferența ratelor (Î 95%) ⁵	15,4 (8,5, 22,3)	
valoare p ⁻⁶	< 0,0001	

¹ Valoarea mediană este estimarea Kaplan-Meier a timpului median de supraviețuire

² Conform instrucțiunilor RECIST, v 1.1.

³ Analiza modelului Cox

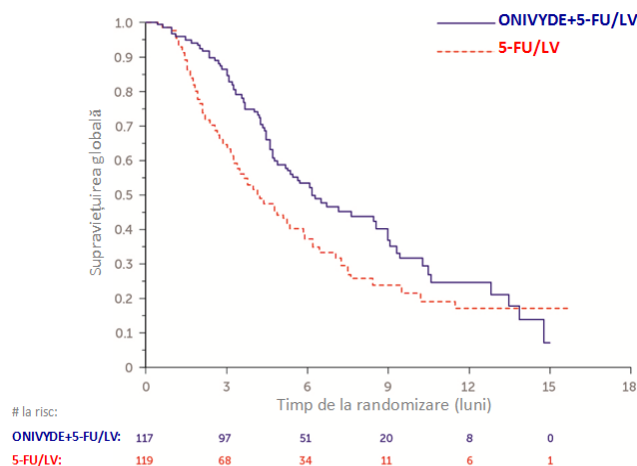
⁴ Testul log-rank nestratificat

⁵ Pe baza unei aproximări normale

⁶ Testul exact Fisher

Abrevieri: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; Î= interval de încredere

Figura 1 Supraviețuirea globală



La numărul limitat de pacienți expuși în prealabil la irinotecan non-lipozomal, nu a fost demonstrat niciun beneficiu al ONIVYDE pegylated liposomal.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ONIVYDE pegylated liposomal la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul adenocarcinomului pancreatic (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Încapsularea lipozomală a irinotecanului îi prelungeste durata de circulație și limitează distribuția sa, în comparație cu irinotecanul non-lipozomal.

Farmacocinetica plasmatică a irinotecanului total și a SN-38 total a fost evaluată la pacienții cu neoplasm care au utilizat ONIVYDE pegylated liposomal, în monoterapie sau asociat în chimioterapie combinată, la doze cuprinse între 50 și 155 mg/m². Parametrii farmacocinetici ai irinotecanului total și a analiților SN-38, după administrarea de ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² sunt prezentați în tabelul 5.

Tabelul 5: Rezumat al valorilor medii (±deviația standard) a irinotecanului total și a SN-38 total

Analit	Parametru FC	Unitate	Medie geometrică ONIVYDE pegylated liposomal (În 95%) ^a 70 mg/m ² (n=353) ^b	Valoare medie irinotecan non-lipozomal (DS) 125 mg/m ² (n=99) ^c
Irinotecan total	ASC	h×ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Clearance (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volum (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} efectiv	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)

Analit	Parametru FC	Unitate	Medie geometrică ONIVYDE pegylated liposomal (Î 95%) ^a 70 mg/m ² (n=353) ^b	Valoare medie irinotecan non-lipozomal (DS) 125 mg/m ² (n=99) ^c
Total SN-38	ASC	h×ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C _{max}	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t _{1/2} efectiv	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

DS= deviație standard

ASC= aria sub curba concentrației plasmatice (extrapolată la infinit pentru ONIVYDE pegylated liposomal și ASC24h pentru irinotecan non-lipozomal)

C_{max}= concentrația plasmatică maximă

t_{1/2} efectiv= timp de înjumătățire efectiv

^aValorile sunt estimate din analiza FC populaționale

^bN=353 se referă la toți subiecții incluși în analiza FC populațională

^cValorile sunt obținute din datele publicate [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91]

Distributie

Determinarea directă a irinotecanului lipozomal arată că 95% din irinotecan rămâne încapsulat în lipozom în timpul circulației. Irinotecanul non-lipozomal prezintă un volum mare de distribuție (138 l/m²). Volumul de distribuție al ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² a fost de 2,6 l/m², ceea ce sugerează că ONIVYDE pegylated liposomal este în mare măsură limitat la fluidul intravascular. Legarea ONIVYDE pegylated liposomal de proteinele plasmatice este neglijabilă (< 0,44% din irinotecanul total din ONIVYDE pegylated liposomal). Legarea de proteinele plasmatice a irinotecanului non-lipozomal este moderată (între 30% și 68%), și SN-38 este legat în mare măsură de proteinele plasmatice umane (aproximativ 95%).

Metabolizare

Irinotecanul eliberat din încapsularea lipozomală urmează o cale metabolică similară cu cea raportată pentru irinotecanul non-lipozomal.

Conversia metabolică a irinotecanului în metabolitul activ SN-38 este mediată de enzima carboxilesterază. *Studiile in vitro* indică faptul că irinotecanul, SN-38 și un alt metabolit, acidul carboxilic aminopentan (ACA), nu inhibă enzimele citocromului P-450. SN-38 este conjugat ulterior predominant de către enzima UDP-glucuronozil transferaza 1A1 (UGT1A1) pentru a forma un metabolit glucuronid. Activitatea UGT1A1 este redusă la persoanele cu polimorfism genetic care duc la o activitate enzimatică scăzută, cum este polimorfismul UGT1A1*28. În analiza farmacocinetică populațională la pacienții cu ONIVYDE pegylated liposomal care utilizează rezultatele unui subset cu testarea genotipului UGT1A1*28, în care analiza ajustată pentru doza mai mică administrată pacienților homozigoți pentru alela UGT1A1*28, pacienții homozigoți (N=14) și non-homozigoți (N=244) pentru această alelă au avut concentrații medii la starea de echilibru a SN-38 total de 1,06 și, respectiv, de 0,95 ng/ml.

Eliminare

Eliminarea ONIVYDE pegylated liposomal și a irinotecanului non-lipozomal nu a fost complet elucidată la om.

Excreția urinară a irinotecanului non-lipozomal este cuprinsă între 11% și 20%; SN-38 <1%; și SN-38 glucuronid 3%. Excreția cumulată biliară și urinară a irinotecanului și a metabolizilor săi (SN-38 și SN-38 glucuronid) după 48 de ore de la administrarea irinotecanului non-lipozomal la doi pacienți a variat de la aproximativ 25% (100 mg/m²) la 50% (300 mg/m²).

Insuficiență renală

Nu au fost realizate studii de farmacocinetică dedicate la pacienți cu insuficiență renală. Într-o analiză a farmacocineticii populaționale, insuficiența renală ușoară -spre-moderată nu a avut niciun efect asupra expunerii SN-38 total după ajustarea în funcție de ASC. Analiza a inclus 68 de pacienți cu insuficiență renală moderată (CLcr 30-59 ml/min), 147 de pacienți cu insuficiență renală ușoară (CLcr 60-89 ml/min) și 135 pacienți cu funcție renală normală (CLcr > 90 ml/min). Datele existente la pacienții cu insuficiență renală severă (CLcr < 30 ml/min) au fost insuficiente pentru a putea evalua efectul acesteia asupra farmacocineticii (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu au fost realizate studii de farmacocinetică dedicate la pacienți cu insuficiență hepatică. Într-o analiză a farmacocineticii populaționale, pacienții cu o valoare de referință a bilirubinei totale de 1-2 mg/dl (n=19) au avut concentrații medii la starea de echilibru pentru SN-38 total ce au crescut cu 37% (0,98 [Î 95%: 0,94-1,02] și, respectiv, 1,29 [Î 95%: 1,11-1,5] ng/ml) în comparație cu pacienții cu valori de referință ale bilirubinei < 1 mg/dl (n=329); totuși, nu a existat un efect al valorilor crescute ale ALT/AST asupra valorilor SN-38 total. Nu există date disponibile la pacienți cu bilirubina totală de peste 2 ori mai mare decât LSN.

Alte grupe speciale de pacienți

Vârsta și sexul

Analiza farmacocinetică populațională la pacienții cu vârsta cuprinsă între 28 și 87 de ani, dintre care 11% au fost peste 75 de ani, sugerează că vârsta nu are un efect semnificativ clinic asupra expunerii la irinotecan și la SN-38.

Analiza farmacocinetică populațională la 196 bărbați și 157 femei sugerează că sexul nu are un efect semnificativ clinic asupra expunerii la irinotecan și la SN-38 după ajustarea în funcție de aria suprafeței corporale (ASC).

Rasă

Analiza farmacocinetică populațională sugerează faptul că asiaticii au o concentrație medie la starea de echilibru a irinotecanului total cu 56% mai mică (3,93 [Î 95%: 3,68-4,2] și, respectiv, 1,74 [Î 95%: 1,58-1,93] mg/l) și o concentrație medie la starea de echilibru a SN-38 total cu 8% mai mare (0,97 [Î 95%: 0,92-1,03] și, respectiv, 1,05 [Î 95%: 0,98-1,11] ng/ml) în comparație cu caucazienii.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Într-o analiză globală efectuată la 353 pacienți, o valoare plasmatică crescută a SN-38 C_{max} a fost asociată cu o probabilitate crescută de a dezvolta o neutropenie și o valoare plasmatică mai mare a C_{max} a irinotecanului a fost asociată cu o probabilitate crescută de a dezvolta diaree.

Într-un studiu clinic pentru demonstrarea eficacității ONIVYDE pegylated liposomal, expunerea la valori plasmatiche mai mari de irinotecan total și SN-38 la pacienții din brațul de tratament ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV a fost asociată cu SG și SFP mai mari, precum și cu o rata de răspuns obiectiv (RRO) mai mare.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile privind toxicitatea după doză unică și doze repetate, realizate la șoareci, șobolani și câini, organele țintă ale toxicității au fost tractul gastrointestinal și sistemul hematologic. Severitatea efectelor au fost dependente de doză și reversibile. Valoarea la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) la șobolani și la câini după administrarea ONIVYDE pegylated liposomal în perfuzie intravenoasă cu o durată de 90 de minute, o dată la fiecare 3 săptămâni, timp de 18 săptămâni a fost de 155 mg/m².

În studiile de siguranță farmacologică realizate la câini, ONIVYDE pegylated liposomal nu a avut niciun efect asupra parametrilor cardiovasculari, hemodinamici, electrocardiografici sau respiratori la

doze de până la 18 mg/kg sau 360 mg/m². În studiile privind toxicitatea după doze repetate realizate la șobolani nu s-au descoperit date care să indice toxicitatea asupra SNC.

Potențialul de genotoxicitate și carcinogenic

Nu s-au efectuat studii de genotoxicitate cu ONIVYDE pegylated liposomal. Irinotecanul non-lipozomal și SN-38 au fost genotoxice *in vitro* în testul de aberație cromozomială pe celulele CHO, precum și *in vivo* în testul micronucleilor la șoareci. Cu toate acestea, în alte studii cu irinotecan acesta s-a dovedit a fi lipsit de orice potențial mutagen în testul Ames.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu ONIVYDE pegylated liposomal. Pentru irinotecanul non-lipozomal, la șobolani tratați o dată pe săptămână pe parcursul a 13 săptămâni cu doza maximă de 150 mg/m², nu au fost raportate tumori determinate de tratament la 91 de săptămâni după sfârșitul tratamentului. În aceste condiții, a existat o tendință liniară semnificativă în funcție de doză a incidenței polipilor endometriali stromali ai cornului uterin combinată cu incidența sarcoamelor stromale endometriale. Din cauza mecanismului său de acțiune, irinotecanul este considerat a avea potențial carcinogen.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării cu ONIVYDE pegylated liposomal.

Irinotecanul non-lipozomal a fost teratogenic la șobolani și iepuri la doze mai mici decât doza terapeutică la om. La șobolani, puii născuți din animale tratate și cu anomalii externe au prezentat o scădere a fertilității. Această tendință nu a fost observată la puii morfologici normali. La șobolani gestanți s-a observat o scădere a greutateii placentare, iar la nou-născuți s-a constatat o scădere a viabilității fetale și o creștere a anomaliilor de comportament.

Irinotecanul non-lipozomal a determinat atrofia organelor sexuale masculine atât la șobolani, cât și la câini după administrarea unor doze zilnice multiple de 20 mg/kg și, respectiv, 0,4 mg/kg. Aceste efecte au fost reversibile după întreruperea tratamentului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lipide care formează lipozom

1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfolina (DSPC)

Colesterol

N-(carbonil-metoxipolietilen glicol-2000) -1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamină (MPEG-2000-DSPE)

Alți excipienți

Sucroză octasulfat

2- [4- (2-Hidroxiethyl)piperazin-1-il] acid etansulfonic (tampon HEPES)

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

ONIVYDE pegylated liposomal nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică pentru soluția diluată pentru perfuzie a fost demonstrată la 15 – 25°C timp de până la 6 ore, sau la frigider (2°C – 8°C) timp de maximum 24 de ore.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare ale amestecului realizat, înainte de utilizare, sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă de tip I cu dop de clorobutil gri și sigiliu de aluminiu cu capac detașabil, conținând 10 ml de concentrat.

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ONIVYDE pegylated liposomal este un medicament citotoxic, manipularea acestuia trebuie făcută cu precauție. La manipularea sau administrarea ONIVYDE pegylated liposomal este recomandată utilizarea mănușilor, ochelarilor și a echipamentului de protecție. Dacă soluția intră în contact cu pielea, aceasta trebuie spălată temeinic imediat cu apă și săpun. Dacă soluția intră în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate temeinic cu apă. Persoanele însărcinate nu trebuie să manipuleze ONIVYDE pegylated liposomal, dată fiind natura citotoxică a medicamentului.

Prepararea soluției și administrarea

ONIVYDE pegylated liposomal este furnizată sub forma unei dispersii lipozomale sterile, cu o concentrație de 4,3 mg/ml și trebuie diluată înainte de administrare. Diluția trebuie realizată cu soluție injectabilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a prepara o soluție cu doză adecvată de ONIVYDE pegylated liposomal diluat într-un volum final de 500 ml. Se amestecă soluția diluată prin răsturnare blândă. Soluția diluată este clară spre ușor alburie și ușor opalescentă, fără particule vizibile.

ONIVYDE pegylated liposomal trebuie administrat înainte de LV, urmat de 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal nu trebuie administrat prin injecție în bolus sau sub forma de soluție nediluată.

În timpul preparării perfuziei trebuie respectate tehnicile aseptice. ONIVYDE pegylated liposomal este exclusiv de unică folosință.

Administrarea trebuie efectuată cu atenție pentru a evita extravazarea, iar locul perfuziei trebuie supravegheat pentru a descoperi eventualele semne inflamatorii. În cazul apariției extravazării, se recomandă spălarea locului cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și/sau apă sterilă și aplicarea de gheață.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1130/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 octombrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.