

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml concentrat pentru dispersie 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 dispersie 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

ONIVYDE pegylated liposomal este indicat:

- în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin (LV), pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului pancreatic metastazat, la pacienții adulți
- în asociere cu 5-FU și LV, pentru tratamentul adenocarcinomului pancreatic metastazat, la pacienți adulți la care afecțiunea a progresat sub tratament pe bază de gemcitabină.

4.2 Doze și mod de administrare

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

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

Doze

ONIVYDE pegylated liposomal nu trebuie administrat în monoterapie și administrarea trebuie continuată până la progresia bolii sau până când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient.

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil și leucovorin:

ONIVYDE pegylated liposomal, oxaliplatin, LV și 5-FU trebuie administrate secvențial. Doza recomandată de ONIVYDE pegylated liposomal este de 50 mg/m² administrată intravenos pe parcursul a 90 de minute, urmată de doza de oxaliplatin 60 mg/m² administrată intravenos pe parcursul a 120 de minute, urmată de doza de LV 400 mg/m² administrată intravenos pe parcursul a 30 de minute, urmată de doza de 5-FU 2400 mg/m² administrată intravenos pe parcursul a 46 de ore. Acest regim trebuie administrat la interval de 2 săptămâni.

Administrarea de oxaliplatin poate fi întreruptă dacă nu este bine tolerat și tratamentul cu ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV poate fi continuat.

Doza de inițiere recomandată pentru ONIVYDE pegylated liposomal la pacienții cunoscuți a fi homozigoți pentru alela UGT1A1*28 este neschimbată și rămâne 50 mg/m², administrată intravenos pe parcursul a 90 de minute (vezi pct. 5.1 și 5.2).

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu 5-fluorouracil și leucovorin:

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 doza de LV 400 mg/m² administrată intravenos pe parcursul a 30 minute, urmată de doza de 5-FU 2400 mg/m² administrată intravenos pe parcursul a 46 de ore, la interval de 2 săptămâni.

La persoanele cunoscute a fi homozigote pentru alela UGT1A1*28, trebuie luată în considerare o doză inițială redusă de ONIVYDE pegylated liposomal 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.

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil și leucovorin:

Tabelul 1: Modificări recomandate ale dozelor pentru ONIVYDE pegylated liposomal + oxaliplatin/5-FU/LV

Grad toxicitate (valoare) după NCI CTCAE [†]	Ajustare ONIVYDE pegylated liposomal/Oxaliplatin/5-FU	
Toxicitate hematologică		
<u>Neutropenie</u>	Nu trebuie început un ciclu nou de tratament până când numărul absolut de neutrofile nu este $\geq 2000/\text{mm}^3(2 \times 10^9/\text{l})$	
<i>Gradul 3 sau Gradul 4 (< 1000 celule/mm³) sau febră neutropenică</i>	Prima apariție	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal la 80% din doza inițială Se reduce doza de oxaliplatin și de 5-FU cu 20%
	A doua apariție	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal cu 65% din doza inițială Se reduce doza de oxaliplatin și de 5-FU cu încă 15%
	A treia apariție	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal cu 50% din doza inițială Se reduce doza de oxaliplatin și de 5-FU cu încă 15%
	A patra 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 $> 100000/\text{mm}^3 (100 \times 10^9/\text{l})$.	

Grad toxicitate (valoare) după NCI CTCAE †	Ajustare ONIVYDE pegylated liposomal/Oxaliplatin/5-FU	
	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-hematologică*		
Diaree	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).	
Gradul 3 sau 4	Prima apariție	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal cu 80% din doza inițială Se reduce doza de oxaliplatin și de 5-FU cu 20%
	A doua apariție	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal cu 65% din doza inițială Se reduce doza de oxaliplatin și de 5-FU cu încă 15%
	A treia apariție	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal cu 50% din doza inițială Se reduce doza de oxaliplatin și de 5-FU cu încă 15%
	A patra apariție	Se întrerupe tratamentul
Toate celelalte toxicități* Gradul 3 sau 4	Prima apariție	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal cu 80% din doza inițială Se reduce doza de oxaliplatin și de 5-FU cu 20%
	A doua apariție	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal cu 65% din doza inițială Se reduce doza de oxaliplatin și de 5-FU cu încă 15%
	A treia apariție	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal cu 50% din doza inițială Se reduce doza de oxaliplatin și de 5-FU cu încă 15%
	A patra apariție	Se întrerupe tratamentul
Grad ≥ 3 greață și vărsături	Se reduce doza doar dacă greața și vărsăturile apar chiar și cu terapie antiemetică optimă	
Sindromul mână - picior: Gradul 3 sau 4	Prima apariție	Se întrerupe tratamentul
Toxicitate neurocerebeloasă de orice grad sau ≥ Toxicitate cardiacă de grad 2	Prima apariție	Se întrerupe tratamentul
Reacție anafilactică	Prima apariție	Se întrerupe tratamentul
Boală pulmonară interstițială	Prima apariție	Se întrerupe tratamentul

Grad toxicitate (valoare) după NCI CTCAE [†]	Ajustare ONIVYDE pegylated liposomal/Oxaliplatin/5-FU
--	--

* Sunt excluse astenia și anorexia;

[†] NCI CTCAE = Criteriile de terminologie comună ale Institutului Național al Cancerului pentru reacțiile adverse, versiunea curentă

La pacienții homozigoți pentru alela UGT1A1*28 trebuie să se inițieze tratamentul cu ONIVYDE pegylated liposomal în aceeași doză și trebuie să se aplice aceleași cerințe de reducere a dozei.

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu 5-fluorouracil și leucovorin:

În cazul pacienților care încep tratamentul cu doza de ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² și la care doza nu este crescută la 70 mg/m², prima reducere de doză recomandată este la 43 mg/m² și cea de a doua reducere a dozei este 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 2: Modificări recomandate ale dozelor pentru ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV pentru toxicitate de gradul 3-4 pentru pacienții non-homozigoți pentru UGT1A1*28

Grad toxicitate (valoare) după NCI CTCAE¹	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	
<u>Gradul 3 sau Gradul 4 (< 1000 celule/mm³) sau febră neutropenică</u>	<i>Prima apariție</i>	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal la 50 mg/m ² Se reduce doza de 5-FU cu 25% (1800 mg/m ²).
	<i>A doua apariție</i>	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).
	<i>A treia apariție</i>	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).	

Grad toxicitate (valoare) după NCI CTCAE¹	Ajustare ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (pentru pacienții non-homozigoți pentru UGT1A1*28)	
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).	
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>Greață/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)
	A treia apariție	Se întrerupe tratamentul
Reacție anafilactică	Prima apariție	Se întrerupe tratamentul
Boală pulmonară interstițială	Prima apariție	Se întrerupe tratamentul

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

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

Tabelul 3: 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 CTCAE¹	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 2
	A doua apariție	Se reduce doza de ONIVYDE pegylated liposomal la 35 mg/m ² modificarea dozei 5-FU ca în tabelul 2
	A treia apariție	Se întrerupe tratamentul
Reacție anafilactică	Prima apariție	Se întrerupe tratamentul
Boală pulmonară interstițială	Prima apariție	Se întrerupe tratamentul

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

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 2.

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 nouă la sută (49,6%) în studiul NAPOLI-3 și patruzeci și unu la sută (41%) în studiul NAPOLI-1 dintre pacienții tratați cu ONIVYDE pegylated liposomal 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, ochelarilor 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. 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. 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.

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, sunătoare, 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 substituirea 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

ONIVYDE pegylated liposomal poate cauza diaree severă, care poate pune viața în pericol.

ONIVYDE pegylated liposomal nu trebuie administrat la pacienții cu obstrucție intestinală și boală inflamatorie intestinală cronică.

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 sau simptome colinergice, 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, ulceratii 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 (maximum 16 mg/zi). Loperamida trebuie administrată până când pacientul nu mai are scaune diareice cel puțin 12 ore. Pentru a evita diareea severă se recomandă evitarea tuturor produselor care conțin lactoză, menținerea hidratării și abordarea unei diete cu conținut redus de grăsimi.

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.

Un ciclu nou de tratament nu trebuie inițiat până la remisia diareei la $\leq$ Gradul 1 (cu 2-3 scaune/zi mai multe decât înainte de tratament).

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.

Reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții acute legate de perfuzie

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, reacție anafilactică/anafilactoidă și angioedem. În cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate, tratamentul cu ONIVYDE pegylated liposomal trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2).

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. 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 studiul NAPOLI- 3, pneumonita a fost raportată la 0,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu oxaliplatin și 5-FU/LV. 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 (vezi pct. 4.2).

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.

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

În studiul NAPOLI-1, 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 indicele de masă corporală < 18,5 kg/m².

Excipienți

Acest medicament conține sodiu 33,1 mg per flacon, echivalent cu 1,65% din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de OMS la adult.

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 fenitoiniei, fenobarbitalului sau carbamazepinei) și SN-38 (scădere a ASC cu 42% în cazul sunătorii, 36%-92% în cazul fenitoiniei, 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, regorafenib) 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.

Agenți antineoplazici (inclusiv flucitozina ca promedicament pentru 5-fluorouracil)

Efectele adverse ale irinotecanului, cum ar fi mielosupresia, pot fi exacerbate de alți agenți antineoplazici având un profil similar de efecte adverse.

Nu sunt cunoscute interacțiuni dintre ONIVYDE pegylated liposomal 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 7 luni 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). Înainte de a începe administrarea ONIVYDE pegylated liposomal, se poate lua în considerare consilierea pacienților cu privire la conservarea gameților.

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

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil și leucovorin (NALIRIFOX): Următoarele reacții adverse, legate de administrarea de ONIVYDE pegylated liposomal, au fost raportate la 370 pacienți tratați în asociere cu oxaliplatin/5-FU/LV, care nu au utilizat anterior chimioterapie pentru adenocarcinomul pancreatic metastazat.

Cele mai frecvente reacții adverse (incidență $\geq 20\%$) au fost diareea, greața, vărsăturile, scăderea apetitului alimentar, oboseala, astenia, neutropenia, scăderea numărului de neutrofile și anemia. Cele mai frecvente reacții adverse severe ($\geq 5\%$ Gradul 3 sau 4) au fost diareea, greața, vărsăturile, scăderea apetitului alimentar, oboseala, astenia, neutropenia, scăderea numărului de neutrofile, anemia și hipokalemia. Cele mai frecvente reacții adverse severe ($\geq 2\%$) au fost diareea, greața, vărsăturile și deshidratarea.

Reacțiile adverse observate la ONIVYDE pegylated liposomal care au dus la întreruperea tratamentului au apărut la 9,5 % dintre pacienți; cea mai frecventă reacție adversă ce a dus la întreruperea tratamentului a fost neutropenia.

Reducerea dozelor de ONIVYDE pegylated liposomal cauzată de reacțiile adverse (indiferent de evaluarea cauzalității) s-a efectuat la 52,4% dintre pacienți; cele mai frecvente reacții adverse ce au necesitat reducerea dozelor ($\geq 5\%$) au fost diareea, greața, neutropenia și scăderea numărului de neutrofile.

Administrarea de ONIVYDE pegylated liposomal a fost întreruptă din cauza efectelor adverse (indiferent de evaluarea cauzalității) la 1,9% dintre pacienți; cele mai frecvente reacții adverse ce au necesitat întreruperea tratamentului au fost hipersensibilitatea și reacții legate de perfuzie și au apărut la 0,5% dintre pacienți.

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu 5-fluorouracil și leucovorin:

Următoarele reacții adverse asociate cu administrarea ONIVYDE pegylated liposomal, au fost raportate la 264 pacienți cu adenocarcinom pancreatic metastazat, tratați după progresia bolii cu terapia de bază-gemcitabină.

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.

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.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse descrise în această secțiune sunt rezultate din datele studiilor și din experiența de după punerea pe piață a ONIVYDE pegylated liposomal.

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 4). 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 $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)* și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4: Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu ONIVYDE pegylated liposomal

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Frecvență*	În asociere cu oxaliplatin/5-FU/LV (în NAPOLI-3)	În asociere cu 5-FU/LV (în NAPOLI-1 și în experiența după punerea pe piață)
Infecții și Infestări		
Frecvente	Sepsis, infecții ale tractului urinar, infecții cu Candida, rinofaringită	Șoc septic, sepsis, pneumonie, neutropenie febrilă, gastroenterită, candidoză orală
Mai puțin frecvente	Diverticulită, pneumonie, abces anal, infecții febrile, gastroenterită, infecții ale mucoasei, infecții fungice orale, infecții cu Clostridium difficile, conjunctivită, furuncul, herpes simplex, laringită, paradontită, erupție cutanată pustuloasă, sinuzită, infecții dentare, infecții micotice vulvo-vaginale	Sepsis biliar
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)		
Mai puțin frecvente	Edem peritumoral	
Tulburări hematologice și limfatice		
Foarte frecvente	Anemie, neutropenie, trombocitopenie	Neutropenie, leucopenie, anemie, trombocitopenie
Frecvente	Neutropenie febrilă, leucopenie, limfopenie	Limfopenie
Mai puțin frecvente	Pancitopenie, anemie hemolitică	
Tulburări ale sistemului imunitar		
Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate	Hipersensibilitate
Cu frecvență necunoscută		Reacție anafilactică/anafilactoidă, angioedem
Tulburări metabolice și de nutriție		
Foarte frecvente	Hipokalemie, apetit alimentar scăzut	Hipokalemie, hipomagneziemie, deshidratare, apetit alimentar scăzut
Frecvente	Deshidratare, hiponatremie, hipofosfatemie, hipomagneziemie, hipoalbuminemie, hipocalcemie	Hipoglicemie, hiponatremie, hipofosfatemie
Mai puțin frecvente	Dezechilibru electrolitic, hipercalcemie, moarte celulară, hipocloremie, gută, hiperglicemie, hiperkalemie, deficit de iod, malnutriție	
Tulburări psihice		
Frecvente		Insomnie

Mai puțin frecvente	Insomnie, stare de confuzie, depresie, nevroză	
Tulburări ale sistemului nervos		
Foarte frecvente	Neuropatie periferică, disgeuzie, parestezie	Amețeli
Frecvente	Tremor, neurotoxicitate, disestezie, sindrom colinergic, cefalee, amețeli	Sindrom colinergic, disgeuzie
Mai puțin frecvente	Convulsii, hemoragie cerebrală, ischemie cerebrală, accident vascular ischemic, anosmie, ageuzie, tulburare de echilibru, hipersomnie, hipoestezie, dizabilitate intelectuală, letargie, tulburări de memorie, presincoapă, sincoapă, atac ischemic tranzitoriu	
Tulburări oculare		
Frecvente	Vedere încețoșată	
Mai puțin frecvente	Iritația ochilor, scădere a acuității vizuale	
Tulburări acustice și vestibulare		
Mai puțin frecvente	Vertij	
Tulburări cardiace		
Frecvente	Tahicardie	Hipotensiune arterială
Mai puțin frecvente	Angină pectorală, infarct miocardic acut, palpitații	
Tulburări vasculare		
Frecvente	Hipotensiune arterială, evenimente tromboembolice	Embolism pulmonar, evenimente tromboembolice
Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială, senzație de răceală la nivelul extremităților, hematom, flebită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Frecvente	Embolism pulmonar, sughit, disfonie, epistaxis	Dispnee, disfonie
Mai puțin frecvente	Durere orofaringiană, tuse, hiperoxie, inflamație nazală, atelectazie, disfonie, pneumonită	Hipoxie, Boală pulmonară interstițială (inclusiv pneumonită)
Tulburări gastro-intestinale		
Foarte frecvente	Diaree, greață, vărsături, dureri abdominale/disconfort, stomatită	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale, stomatită
Frecvente	Colită, enterocolită, constipație, xerostomie, flatulență, distensie abdominală, dispepsie, reflux gastro-esofagian, hemoroizi, disfagie	Colită, hemoroizi
Mai puțin frecvente	Toxicitate gastrointestinală, obstrucție duodenală, incontinență anală, ulcer aftos, disestezie orală, durere bucală, durere la nivelul limbii, fisură anală, cheilită angulară, dischezie, parestezie orală, carii dentare, eructație, tulburări gastrice, gastrită, tulburări gingivale, dureri gingivale, hematochezie, hiperestezie dentinară, ileus paralytic, tumefiere a buzelor, ulceratii bucale, spasm	Esofagită, proctită

	esofagian, parodontopatie, hemoragie rectală	
Tulburări hepatobiliare		
Frecvente	Hiperbilirubinemie	Hipoalbuminemie
Mai puțin frecvente	Colangită, hepatită toxică, coleastă, citoliză hepatică	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Foarte frecvente	Alopecie	Alopecie
Frecvente	Xerodermie, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, erupție cutanată tranzitorie, hiperpigmentarea pielii	Prurit
Mai puțin frecvente	Prurit, hiperhidroză, epidermoliză buloasă, dermatită exfoliativă generalizată, eritem, toxicitate unghială, papule, peteșii, psoriazis, piele sensibilă, exfoliere cutanată, leziuni cutanate, telangiectazie, urticarie	Urticarie, erupție cutanată tranzitorie, modificări ale culorii unghiilor
Cu frecvență necunoscută		Eritem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Frecvente	Slăbiciune musculară, mialgii, spasme musculare	
Mai puțin frecvente	Artralгии, dorsalgii, dureri osoase, dureri la nivelul extremităților, poliartrită	
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Frecvente	Afecțiuni renale acute	Insuficiență renală acută
Mai puțin frecvente	Afectare renală, insuficiență renală, disurie, proteinurie	
Tulburări ale sistemului reproducător și sânului		
Mai puțin frecvente	Uscăciune vaginală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Foarte frecvente	Astenie, inflamații ale mucoaselor	Febră, edem periferic, inflamații ale mucoaselor, astenie
Frecvente	Febră, edem, frisoane	Reacții adverse asociate cu perfuzia, edem
Mai puțin frecvente	Stare generală de rău, deteriorare generală a sănătății fizice, inflamație, sindrom de disfuncție multiplă de organe, simptome asemănătoare gripei, dureri toracice non-cardiace, dureri axilare, dureri toracice, hipotermie, durere, tumefiere facială, intoleranță la temperaturi, xeroză	
Investigații diagnostice		
Foarte frecvente	Scădere ponderală	Scădere ponderală
Frecvente	Creșteri ale valorilor transaminazelor (ALT și AST), creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline, creșteri ale valorilor gama-glutamyl transferazei, creșteri ale creatininemiei	Creșteri ale valorilor bilirubinei, creșteri ale valorilor transaminazelor (ALT și AST), raportul normalizat internațional crescut
Mai puțin frecvente	Raportul normalizat internațional crescut, scăderi ale valorilor	

	proteinelor totale, scăderi ale clearance-ului renal al creatininei, prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă, creșteri ale numărului de monocite, creșteri ale valorilor troponinei I	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		
Frecvente	Reacții adverse asociate perfuziei	

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Mielosupresia

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil și leucovorin:

Evenimentele letale au fost neutropenia febrilă sau pancitopenia, fiecare apărând la 0,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu 5-fluorouracil și leucovorin:

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

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil și leucovorin:

Leucopenia de gradul 3 sau 4 a apărut la 0,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat NALIRIFOX. În studiul NAPOLI-3, unde ONIVYDE pegylated liposomal plus oxaliplatin/5-FU/LV (NALIRIFOX) a fost comparat cu gemcitabină plus nab-paclitaxel (Gem+NabP), datele de siguranță au arătat o incidență mai mare a neutropeniei raportată în brațul cu Gem+NabP. Neutropenia de gradul 3 sau 4, scăderea numărului de neutrofile și neutropenia febrilă au apărut la 14,1%, 9,7% și respectiv 1,9% la pacienții cărora li s-a administrat NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu 5-fluorouracil și leucovorin:

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%)].

Pentru neutropenia de gradul ≥ 3 , timpul median până la declanșarea acesteia este de 23 (interval 8-104) zile după prima doză de tratament cu ONIVYDE pegylated liposomal.

Trombocitopenie

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil și leucovorin:

Trombocitopenia de gradul 3 sau 4 a apărut la 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu 5-fluorouracil și leucovorin:

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

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil și leucovorin:

Anemia de gradul 3 sau 4 a apărut la 7,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu 5-fluorouracil și leucovorin:

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

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil și leucovorin:

În studiul NAPOLI-3, la pacienții cărora li s-a administrat NALIRIFOX, insuficiența renală a apărut la 0,3% dintre pacienți și a fost de gradul 3 sau 4, insuficiența renală de la gradul 1 până la gradul 4 a apărut la 0,5% dintre pacienți, din care 0,3% a fost de gradul 3 sau 4, leziunea renală acută a fost de gradul 1 până la 4 la 1,1% dintre pacienți, din care 0,8% a fost de gradul 3 sau 4. La 1,4% dintre pacienți, creșterea creatininemiei a apărut la toate gradele de la 1 la 4, din care 0,3% a fost de gradul 3 sau 4, scăderea clearance-ului creatininei a fost de gradul 1 sau 2 la 0,3% dintre pacienți. A existat un caz (0,3%) de insuficiență renală cu evoluție letală în brațul cu NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu 5-fluorouracil și leucovorin:

În studiul NAPOLI-1, 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.

Diareea și reacțiile adverse legate de aceasta

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil și leucovorin:

În studiul NAPOLI-3, datele de siguranță au arătat o incidență mai mare a diareei raportată în brațul NALIRIFOX pentru toate gradele și pentru gradul 3 sau 4. Diareea de gradul 1 până la 4 a apărut la 64,3% dintre pacienți și diareea de gradul 3 sau 4 a apărut la 19,5% dintre pacienții brațului tratați cu NALIRIFOX. Manifestări ale reacțiilor colinergice, cum ar fi rinita, rinoreea, hipersecreția salivară, eritemul facial tranzitoriu, bufeurile și lăcrimarea au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu 5-fluorouracil și leucovorin:

În studiul NAPOLI-1, diareea de gradul 3 sau 4 a apărut la 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, salivă crescută, înroșire a feței, diaforeză, bradicardie, mioză și hiperstaltism, care poate induce crampe abdominale. Diareea cu debut precoce a apărut la 29,9% și reacțiile colinergice au apărut la 3,4% dintre pacienții care au utilizat ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Reacții la perfuzie

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil și leucovorin:

În studiul NAPOLI-3, reacțiile adverse asociate cu perfuzia au apărut la 1,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat NALIRIFOX. Toate reacțiile au fost ușoare sau moderate (gradul 1 și 2).

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu 5-fluorouracil și leucovorin:

În studiul NAPOLI-1, reacțiile acute la perfuzie au fost raportate la 6,8% dintre pacienții din brațul ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Alte grupe speciale de pacienți

Vârșnici

În general, nu au fost raportate diferențe clinice majore în ceea ce privește siguranța între pacienții ≥ 65 de ani și pacienții < 65 de ani.

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil și leucovorin:

În studiul NAPOLI-3, vârsta medie a fost de 65 de ani (interval de la 20 la 85), 50,1% dintre pacienți aveau cel puțin 65 de ani, iar 6,9% dintre pacienți aveau vârsta de 75 de ani sau mai mult. Datele de siguranță pe grupele de vârstă au fost în concordanță cu datele din brațul NALIRIFOX în întreaga populație.

ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu 5-fluorouracil și leucovorin:

În studiul NAPOLI-1, s-a remarcat o frecvență mai mare a întreruperii tratamentului pentru pacienții cu vârstele ≥ 65 de ani și < 65 de ani aflați în tratament cu ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (14,8% versus 7,9%) 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 studiul NAPOLI-1, 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 plasmatică 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 alele UGT1A1

Subiecții 7/7 homozigoți pentru alela UGT1A1*28 prezintă un risc crescut de neutropenie după irinotecan non-lipozomal. În studiul NAPOLI-1, 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). Această observație nu a fost evaluată în studiul NAPOLI-3.

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

În studiul NAPOLI-1, 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). Această observație nu a fost evaluată în studiul NAPOLI-3.

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, către:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr 48, sector 1
București 011478-RO
Email: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

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: inhibitori de topoizomerază (TOP1), codul ATC: L01CE02

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-ul 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 plasmatice ale irinotecanului și prelungește expunerea la metabolitul activ SN-38 la locul tumorii.

Eficacitate și siguranță clinică

NAPOLI-3:

Siguranța și eficacitatea ONIVYDE pegylated liposomal în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil și leucovorin (NALIRIFOX) au fost evaluate în NAPOLI-3, un studiu randomizat, multicentric, deschis, controlat activ, care a inclus 770 de pacienți cu adenocarcinom pancreatic metastazat care nu au utilizat anterior chimioterapie în condițiile existenței metastazelor. Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiune, metastaze hepatice și statusul de performanță ECOG. Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a fi incluși în unul dintre următoarele brațe de tratament:

NALIRIFOX: doza de ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă cu o durată de 90 de minute, urmat de doza de oxaliplatin 60 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă cu o durată de 120 de minute, urmat de doza de leucovorin 400 mg/m² administrată intravenos cu o durată de 30 de minute, urmat de doza de 5-FU 2400 mg/m² administrată intravenos cu o durată de 46 de ore, la interval de 2 săptămâni.

Gem+NabP: doza de Nab-paclitaxel 125 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă cu o durată de 35 de minute, urmat de doza de gemcitabină 1000 mg/m² administrată intravenos cu o durată de 30 de minute, în zilele 1, 8 și 15 a fiecărui ciclu de 28 de zile.

La pacienții homozigoți pentru alela UGT1A1*28 s-a inițiat tratamentul cu ONIVYDE pegylated liposomal la aceeași doză (50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal) și aceștia au fost atent monitorizați pentru siguranță.

Tratamentul a continuat până când RECIST v1.1 a definit progresia bolii sau toxicitatea inacceptabilă. Evaluările statusului tumoral au fost efectuate la momentul inițial și ulterior la interval de 8 săptămâni, conform evaluării de către investigator, în conformitate cu RECIST v1.1.

Principalii parametri ai rezultatului eficacității au fost supraviețuirea globală (SG), supraviețuirea fără progresie (SFP) și rata de răspuns obiectiv (RRO).

Datele demografice inițiale și caracteristicile pacienților au fost: vârsta medie de 65 de ani (intervalul: 20-85); 50% vârsta de 65 de ani sau mai mult; 56% bărbați; 83% albi; 5% asiatici; 3% negri sau afro-americieni; statusul de performanță ECOG a fost 0 la 43% sau 1 la 57% dintre pacienți; 87% aveau metastaze hepatice.

Studiul NAPOLI-3 a demonstrat o îmbunătățire semnificativ statistică a SG și SFP pentru brațul NALIRIFOX, față de brațul Gem+NabP, conform definiției inițiale ale straturilor din planul de analiză statistică. La analiza finală, mediana SG a fost de 11,1 luni (95% ÎI: 10,0, 12,1; RR 0,84 (95% ÎI: 0,71, 0,99); p=0,04) pentru brațul NALIRIFOX și de 9,2 luni (95% ÎI: 8,3, 10,6) pentru brațul Gem+NabP. Rezultatele unei analize actualizate a SG sunt rezumate în Tabelul 5 și Figura 1 (SG).

Tabelul 5: Rezultate ale eficacității din studiul clinic NAPOLI-3

	NALIRIFOX (N=383)	Gem+NabP (N=387)
Supraviețuire globală actualizată, data limită de colectare a datelor = 03 octombrie 2023		
Număr decese, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Supraviețuirea globală mediană (luni)	11,1	9,2
Interval de încredere (ÎI 95%)	(10,0, 12,1)	(8,3, 10,6)
Risc relativ (ÎI 95%) *	0,85 (0,73, 0,99)	

	NALIRIFOX (N=383)	Gem+NabP (N=387)
Supraviețuire fără progresia bolii, data limită de colectare a datelor = 23 iulie 2022**		
Deces sau progresie, n (%)	249 (65)	259 (67)
Supraviețuire fără progresie mediană (luni)	7,4	5,6
Interval de încredere (ÎÎ 95%)	(6,0, 7,7)	(5,3, 5,8)
Risc relativ (ÎÎ 95%) *	0,70 (0,59, 0,84)	
Valoare-p †	0,0001	
Rată de răspuns obiectiv, data limită de colectare a datelor = 23 iulie 2022		
RRO (ÎÎ 95%)	41,8 (36,8, 46,9)	36,2 (31,4, 41,2)
RC, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)
RP, n (%)	159 (41,5)	139 (35,9)

NALIRIFOX= ONIVYDE pegylated liposomal +oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin;

Gem+NabP=gemcitabină+nab-paclitaxel;

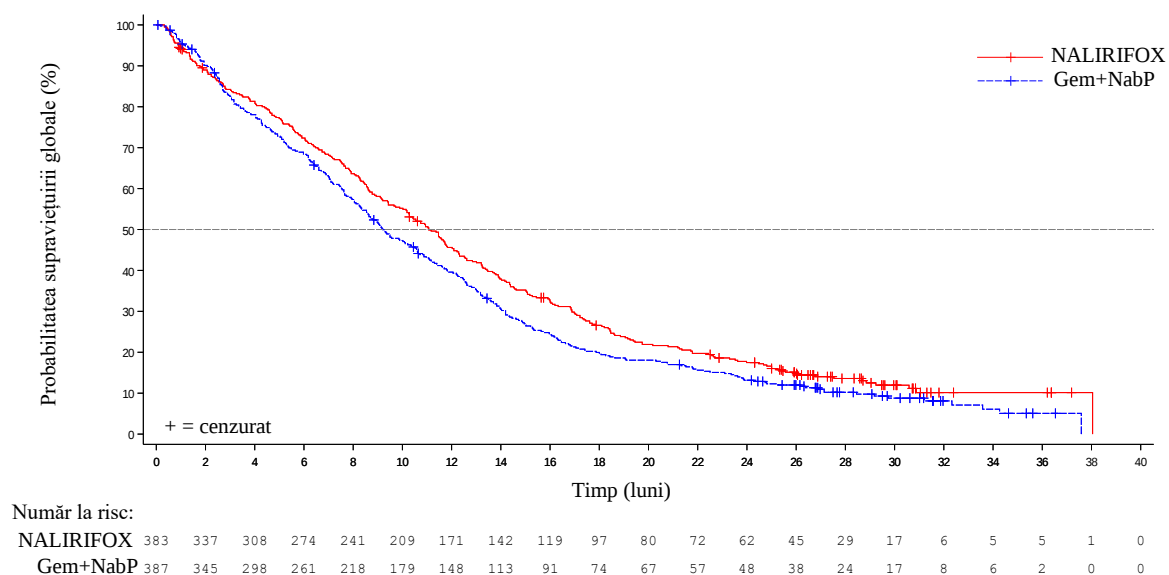
* Pe baza modelului de regresie COX stratificat, în funcție de statusul de performanță ECOG, regiune (America de Nord, Asia de Est și restul lumii) și metastazele hepatice.

** Pacienții au fost cenzurați atunci când li s-a inițiat terapia antineoplazică ulterioară sau s-a retras consimțământul studiului sau s-au pierdut din evidențe în urma terapiei cu FU sau dacă 2 evaluări tumorale consecutive au fost omise și au fost urmate de progresia bolii sau deces.

† Pe baza testului log-rank stratificat.

Abrevieri: RC=răspuns complet, RP=răspuns parțial; ÎÎ=interval de încredere

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier cu privire la supraviețuirea globală actualizată, data limită de colectare a datelor = 03 octombrie 2023 în NAPOLI-3



NAPOLI-1:

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 $\leq 2,5$ ori LSN sau ≤ 5 ori LSN la pacienții cu metastaze hepatice și albumină $\geq 3,0$ 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 6. Supraviețuirea globală este ilustrată în Figura 2.

Tabelul 6: Rezultate ale eficacității din studiul clinic NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N= 117)	5-FU/LV (N= 119)
Supraviețuirea globală ¹		
Număr de decese, n (%)	75 (64)	80 (67)
SG mediană (luni)	6,1	4,2
Interval de încredere (ÎÎ 95%)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Raportul hazardelor (ÎÎ 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
(ÎÎ 95%)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Raportul hazardelor (ÎÎ 95%) ³	0,56 (0,41-0,75)	
valoare p- ⁴	0,0001	
Rata de răspuns obiectiv ²		
N	19	1
RRO (%)	16,2	0,8
ÎÎ 95% din Rată ⁵	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Diferența ratelor (ÎÎ 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

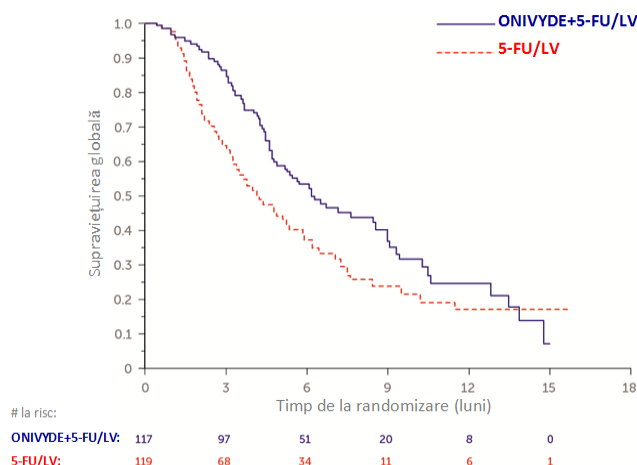
⁴ Testul log-rank nestratificat

⁵ Pe baza unei aproximări normale

⁶ Testul exact Fisher

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

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier cu privire la supraviețuirea globală în NAPOLI-1



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 cancerului pancreatic (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Încapsularea lipozomală a irinotecanului îi prelungește 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 35 și 155 mg/m² la 1058 pacienți cu cancer pentru care s-a utilizat analiza farmacocinetică populațională. Parametrii farmacocinetici ai irinotecanului total și a analiților SN-38, după administrarea dozei de ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia combinată și a dozei de 50 mg/m² în regimul NALIRIFOX (ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatin/5-FU/LV) sunt prezentați în tabelul 7.

Tabelul 7: Rezumat al mediei geometrice (CV geometric) al Irinotecanului total și al SN-38 total

Doza de inițiere (mg/m ²)	Statistici descriptive	Irinotecan total			SN-38 total	
		C _{max} [μg/ml]	ASC _{SS} [μg/ml/zi]	t _{1/2} [zi]	C _{max} [ng/ml]	AUC _{SS} [ng/ml/zi]
50*	N	360	360	360	360	360
	Media geometrică	25,1	37,8	1,93	2,09	12,1
	CV geometric (%)	18,5	73,6	14	42,1	46,6
70**	N	116	116	116	116	116
	Media geometrică	29,0	46,6	1,91	2,50	14,5
	CV geometric	17,6	60,3	8,4	57,3	45,0

	(%)					
--	-----	--	--	--	--	--

ASC_{SS}: Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp la starea de echilibru per 2 săptămâni

t_{1/2}: Timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare

C_{max} = concentrația plasmatică maximă

CV = coeficient de variație

* ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatin/5-FU/leucovorin (NAPOLI-3)

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

Distribuție

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 este de 4 l (obținut prin analiza farmacocinetică populațională), 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, nu a existat o asociere între polimorfismul UGT1A1*28 (7/7 homozigot (8%) față de 7/7 non-homozigot) și clearance-ul SN-38.

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 metabolitelor 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. Clearance-ul creatininei nu a fost identificat ca o co-variabilă semnificativă pentru clearance-ul SN-38. Datele existente la pacienții cu insuficiență renală severă (CL_{Cr} < 30 ml/min) au fost insuficiente pentru a putea evalua efectul acestora 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, valoarea crescută a bilirubinei a fost asociată cu o scădere a clearance-ului pentru SN-38. Valorile bilirubinei de 1,14 mg/dl (percentila 95 din populația totală) duc

la o creștere cu 32% a ASC pentru SN-38, în comparație cu valoarea mediană a bilirubinei de 0,44 mg/dl (din cei 1055 pacienți evaluați, 54 au avut bilirubinemie $\geq 1,14$ mg/dl). Nu sunt date disponibile pentru pacienții cu bilirubinemie $>2,8$ mg/dl. 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 20 și 87 de ani, dintre care 11% în studiile precedente și 6,9% în studiul NAPOLI-3 au fost peste 75 de ani, sugerează că vârsta nu are un efect semnificativ clinic asupra expunerii la irinotecan și la SN-38.

Sexul a fost identificat ca o co-variabilă semnificativă în analiza FC populațională, cu o creștere a ASC a irinotecanului de 28 % și o creștere semnificativă clinic a ASC a SN-28 de 32% la femei, atunci când nu a fost ajustat pentru orice altă co-variabilă.

Rasă

Analiza farmacocinetică a populației arată că ASC a irinotecanului este cu 32% mai mică, fiind semnificativă clinic, la participanții asiatici comparativ cu participanții de alte rase.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

NAPOLI-3:

În analiza expunere-siguranță concentrată pe datele colectate de la 360 subiecți incluși în studiul NAPOLI-3 tratați cu doza de ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² în asociere cu 5-FU, LV și oxaliplatin, probabilitatea de diaree de grad 3 sau mai mare sau neutropenie de grad 3 sau mai mare, a părut să crească o dată cu creșterea expunerii atât la irinotecan, cât și la SN-38. Relația expunere-eficacitate nu s-a dovedit a fi semnificativă statistic.

NAPOLI-1:

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.

În studiul NAPOLI-1, expunerea la valori plasmatice 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 șobolanii 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 șobolanii gestați 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-fosfolipid (DSPC)

Colesterol

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

Alți excipienți

Sucroză octasulfat

2- [4- (2-Hidroxietil)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 dispersia 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 dispersia intră în contact cu pielea, aceasta trebuie spălată temeinic imediat cu apă și săpun. Dacă dispersia 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 dispersiei 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 folosind un ac nu mai mare de calibrul 21. 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 dispersie cu doză adecvată de ONIVYDE pegylated liposomal diluat într-un volum final de 500 ml. Se amestecă dispersia diluată prin răsturnare blândă. Dispersia diluată este clară spre ușor alburie și ușor opalescentă, fără particule vizibile.

Pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu adenocarcinom pancreatic metastazat, ONIVYDE pegylated liposomal trebuie administrat înaintea oxaliplatinului, urmat de LV, urmat de 5-FU. Pentru tratamentul adenocarcinomului pancreatic metastazat la pacienții adulți care au prezentat progresia bolii după terapia de bază cu gemcitabină, ONIVYDE pegylated liposomal trebuie administrat înaintea de LV, urmat de 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal nu trebuie administrat prin injectare în bolus sau sub forma de dispersie 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
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

09/2024

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