SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ONIVYDE 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 10ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje ekvivalent irinotecani hydrochloridum trihydricum 50 mg ve formě (irinotecani sucrosofatum v pegylované lipozomální formě), což odpovídá irinotecanum 43 mg.

Jeden ml koncentrátu obsahuje ekvivalent irinotecani hydrochloridum trihydricum 5 mg ve formě (irinotecani sucrosofatum v pegylované lipozomální formě), což odpovídá irinotecanum 4,3 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

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

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.
Bílá až mírně nažloutlá neprůhledná izotonická lipozomální disperze.
Koncentrát má pH 7,2 a osmolalitu 295 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

Dávkování

Přípravek ONIVYDE, leukovorin a 5-fluorouracil se mají podávat postupně. Doporučená dávka a režim přípravku ONIVYDE je 80 mg/m^2 intravenózně po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m^2 intravenózně po dobu 30 minut a poté 5-FU 2400 mg/m^2 intravenózně po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Přípravek ONIVYDE se nemá podávat jako monoterapie.

Sníženou počáteční dávku přípravku ONIVYDE (lipozomálního irinotekanu) 60 mg/m^2 je třeba zvážit u pacientů, o nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1*28 (viz body 4.8 a 5.1).
V následných cyklech je třeba zvážit zvýšení dávky přípravku ONIVYDE na 80 mg/m^2, pokud je tolerována.

Premedikace
Doporučuje se, aby pacienti dostali premedikací standardními dávkami dexamethasonu (nebo ekvivalentním kortikosteroidem) společně s antagonistou 5-HT_3 (nebo jiným antiemetikem) alespoň 30 minut před infuzí přípravku ONIVYDE.

Úprava dávkování
Každá úprava dávky má být založena na nejhorší předchozí toxicitě. Úprava dávky LV není nutná. U toxicit 1. a 2. stupně se úpravy dávek nedoporučují. Úpravy dávek, viz souhrn v tabulce 1 a tabulce 2, se doporučují ke zvládnutí toxicit 3. a 4. stupně souvisejících s přípravkem ONIVYDE. U pacientů, kteří zahájí léčbu přípravkem ONIVYDE v dávce 60 mg/m^2 a dávka se jim nezvyšuje na 80 mg/m^2, se doporučuje první snížení dávky na 50 mg/m^2 a druhé snížení dávky na 40 mg/m^2. U pacientů, u nichž je nutné další snížení dávky, se má léčba ukončit.

U pacientů, o nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1*28 a jsou během prvního léčebného cyklu (snížená dávka 60 mg/m^2) bez lékových toxicit, lze dávku přípravku ONIVYDE v následných cyklech zvýšit na celkovou dávku 80 mg/m^2 na základě individuální tolerance pacienta.

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

Stupeň toxicity (hodnota) podle NCI CTCAE v. 4.0[1]	**Úprava přípravku ONIVYDE/5-FU (u pacientů, kteří nejsou homozygoty alely UGT1A1*28)**	
Hematologické toxicity		
Neutropenie	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud nebude absolutní počet neutrofilů ≥ 1500/mm^3.	
3. stupeň nebo 4. stupeň (< 1000/mm^3) **nebo febrilní neutropenie**	***První výskyt***	Snižte dávku přípravku ONIVYDE na 60 mg/m^2. Snižte dávku 5-FU o 25 % (1800 mg/m^2).
	Druhý výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE na 50 mg/m^2. Snižte dávku 5-FU o dalších 25 % (1350 mg/m^2).
	Třetí výskyt	Ukončete léčbu.
Trombocytopenie **Leukopenie**	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud nebude počet trombocytů ≥ 100 000/mm^3. Úpravy dávek u leukopenie a trombocytopenie jsou založeny na stupních toxicity podle Obecných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody Národního onkologického ústavu (NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) a jsou stejné jako výše uvedená doporučení pro neutropenii.	
Nehematologické toxicity[2]		
Průjem	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud průjem nedosáhne ≤ 1. stupně (o 2–3 stolice/den více než v době před léčbou).	
2. stupeň	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud průjem nedosáhne ≤ 1. stupně (o 2–3 stolice/den více než v době před léčbou).	

Stupeň toxicity (hodnota) podle NCI CTCAE v. 4.0[1]	**Úprava přípravku ONIVYDE/5-FU (u pacientů, kteří nejsou homozygoty alely UGT1A1*28)**	
3. nebo 4. stupeň	***První výskyt***	Snižte dávku přípravku ONIVYDE na 60 mg/m^2. Snižte dávku 5-FU o 25 % (1800 mg/m^2).
	Druhý výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE na 50 mg/m^2. Snižte dávku 5-FU o dalších 25 % (1350 mg/m^2).
	Třetí výskyt	Ukončete léčbu.
Nauzea/zvracení	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud nauzea/zvracení nedosáhne ≤ 1. stupně nebo stavu na začátku léčby.	
3. nebo 4. stupeň *(navzdory antiemetické terapii)*	***První výskyt***	Optimalizujte antiemetickou terapii. Snižte dávku přípravku ONIVYDE na 60 mg/m^2.
	Druhý výskyt	Optimalizujte antiemetickou terapii. Snižte dávku přípravku ONIVYDE na 50 mg/m^2.
	Třetí výskyt	Ukončete léčbu.
Jaterní, renální, respirační nebo jiné[2] toxicity ***3. nebo 4. stupeň***	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud se nežádoucí účinek nezmírní na ≤ 1. stupeň.	
	První výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE na 60 mg/m^2. Snižte dávku 5-FU o 25 % (1800 mg/m^2).
	Druhý výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE na 50 mg/m^2. Snižte dávku 5-FU o dalších 25 % (1350 mg/m^2).
	Třetí výskyt	Ukončete léčbu.
Anafylaktická reakce	***První výskyt***	Ukončete léčbu.

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

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

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

Stupeň toxicity (hodnota) podle NCI CTCAE v 4.0[1]	**Úprava přípravku ONIVYDE/5-FU (u pacientů, kteří jsou homozygoty alely UGT1A1*28) bez předchozího zvýšení na 80 mg/m^2)**	
Nežádoucí účinky[2] *3. nebo 4. stupně*	Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud se nežádoucí příhoda nezmírní na ≤ 1. stupeň.	
	První výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE na 50 mg/m^2. Úprava dávky 5-FU dle tabulky 1
	Druhý výskyt	Snižte dávku přípravku ONIVYDE na 40 mg/m^2. Úprava dávky 5-FU dle tabulky 1
	Třetí výskyt	Ukončete léčbu.

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

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

<u>*Zvláštní populace*</u>

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

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

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

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

<u>Způsob podání</u>

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

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

4.3 Kontraindikace

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

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecná

Přípravek ONIVYDE je lipozomální léková forma irinotekanu s jinými farmakokinetickými vlastnostmi než nelipozomální irinotekan. Koncentrace a síla dávky jsou jiné než u nelipozomálního irinotekanu.
Přípravek ONIVYDE není ekvivalentem jiných nelipozomálních forem irinotekanu a nesmí být s nimi zaměňován.

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

Myelosuprese/neutropenie

Během léčby přípravkem ONIVYDE se doporučuje sledovat kompletní krevní obraz. Pacienty je třeba informovat o riziku neutropenie a významnosti horečky. Medián doby do dosažení nejnižší hodnoty (nadir) u neutropenie ≥ 3. stupně je 23 (rozmezí 8–104) dnů po první dávce léčby přípravkem ONIVYDE. Febrilní neutropenii (tělesná teplota > 38 °C a počet neutrofilů ≤ 1000 buněk/mm³) je třeba okamžitě léčit širokospektrými intravenózními antibiotiky v nemocnici. Léčbu přípravkem ONIVYDE je třeba pozastavit, pokud se vyskytne febrilní neutropenie nebo klesne absolutní počet neutrofilů pod 1500/mm^3. U pacientů s metastatickým adenokarcinomem pankreatu léčených přípravkem ONIVYDE byla pozorována sepse s febrilní neutropenií a následným septickým šokem vedoucím k úmrtí.
U pacientů, u nichž došlo k závažným hematologickým příhodám, se doporučuje snížit dávku nebo léčbu ukončit (viz bod 4.2). Pacienti se závažným selháním kostní dřeně nemají být léčeni přípravkem ONIVYDE.
Předchozí ozařování oblasti břišní v anamnéze zvyšuje riziko závažné neutropenie a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem ONIVYDE. U pacientů s ozařováním oblasti břišní v anamnéze se doporučuje pečlivé sledování krevního obrazu a je třeba zvážit použití myeloidních růstových faktorů. U pacientů, kterým je přípravek ONIVYDE podáván souběžně s ozařováním, je třeba postupovat s opatrností.

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

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

Imunosupresivní účinky a vakcíny

Podání živých nebo živých atenuovaných vakcín pacientům imunokompromitovaným chemoterapeutiky včetně přípravku ONIVYDE může vést k závažným nebo fatálním infekcím; proto je nutné se vakcinace živými vakcínami vyvarovat. Mrtvé či inaktivované vakcíny se mohou podávat; odpověď na takové vakcíny však může být snížená.

Interakce se silnými induktory CYP3A4

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

Interakce se silnými inhibitory CYP3A4 nebo silnými inhibitory UGT1A1

Přípravek ONIVYDE se nesmí podávat se silnými inhibitory enzymu CYP3A4 (např. grapefruitovou šťávou, klarithromycinem, indinavirem, itrakonazolem, lopinavirem, nefazodonem, nelfinavirem, ritonavirem, sachinavirem, telaprevirem, vorikonazolem). Podávání silných inhibitorů CYP3A4 je třeba ukončit nejméně 1 týden před zahájením léčby přípravkem ONIVYDE.
Přípravek ONIVYDE se smí podávat se silnými inhibitory UGT1A (např. atazanavirem, gemfibrozilem, indinavirem), pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy.

Průjem

Průjem se může objevit časně (nástup během ≤ 24 hodin po zahájení léčby přípravkem ONIVYDE) nebo opožděně (> 24 hodin), (viz bod 4.8).
U pacientů, u kterých dojde k časnému nástupu průjmu, je třeba zvážit terapeuticky a profylakticky podávaný atropin, pokud není kontraindikován. Pacienty je třeba informovat o riziku opožděného průjmu, který může být vysilující a ve vzácných případech život ohrožující, neboť přetrvávající řídká nebo vodnatá stolice může vést k dehydrataci, elektrolytové nerovnováze, kolitidě, gastrointestinálním (GI) vředům, infekci nebo sepsi.
Jakmile se objeví první tekutá stolice, měl by pacient začít pít velké objemy nápojů obsahujících elektrolyty. Pacienti musí mít připravený loperamid (nebo ekvivalentní lék), aby mohli zahájit léčbu v případě pozdního průjmu. Podávání loperamidu je třeba zahájit při prvním výskytu řídké stolice nebo průjmu nebo ihned po nástupu častějšího vyprazdňování střev než obvykle. Loperamid je třeba podávat do doby, než bude pacient alespoň 12 hodin bez průjmu.
Jestliže průjem přetrvává, i když pacient užívá loperamid déle než 24 hodin, je třeba zvážit podpůrnou léčbu perorálními antibiotiky (např. fluorochinolonem po dobu 7 dní). Loperamid se nesmí podávat déle než 48 po sobě následujících hodin z důvodu rizika paralytického ileu. Jestliže průjem přetrvává déle než 48 hodin, ukončete podávání loperamidu, monitorujte a doplňte tekutiny s obsahem elektrolytů a pokračujte v antibiotické podpůrné léčbě, dokud doprovodné příznaky nevymizí.
Léčbu přípravkem ONIVYDE je třeba odložit do doby, než průjem dosáhne ≤ 1. stupně (o 2–3 stolice/den více než v době před léčbou). Přípravek ONIVYDE se nesmí podávat pacientům se střevní obstrukcí a chronickým zánětlivým onemocněním střev, dokud neodezní.
Po průjmu 3. nebo 4. stupně je třeba následnou dávku přípravku ONIVYDE snížit (viz bod 4.2).

Cholinergní reakce

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

Akutní reakce na infuzi a související reakce

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

Předchozí Whippleova operace

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

Plicní toxicita

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Pacienti s podváhou (body mass index < 18,5 kg/m^2)

V klinické studii hodnotící přípravek ONIVYDE + 5-FU/LV byl u 5 z 8 pacientů s podváhou zaznamenán nežádoucí účinek 3. nebo 4. stupně, většinou myelosuprese, přičemž u 7 z 8 pacientů byla nutná úprava dávky, například odložení dávky, snížení dávky nebo ukončení léčby. Při podávání přípravku ONIVYDE pacientům s body mass indexem < 18,5 kg/m^2 je třeba postupovat opatrně.

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Interakce ovlivňující použití přípravku ONIVYDE

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

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

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání přípravku ONIVYDE těhotným ženám nejsou k dispozici. Přípravek ONIVYDE podávaný těhotným ženám může způsobovat poškození plodu, neboť u zvířat byly prokázány embryotoxické a teratogenní účinky hlavní složky irinotekanu (viz bod 5.3). Vzhledem k výsledkům studií na zvířatech a mechanismu účinku irinotekanu lze proto přípravek ONIVYDE v těhotenství použít pouze tehdy, když je to nezbytně nutné. Pokud je přípravek ONIVYDE podáván v těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní během léčby, je třeba pacientku informovat o možném riziku pro plod.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Následující nežádoucí účinky, považované za možná nebo pravděpodobně související s podáváním přípravku ONIVYDE, byly hlášeny u 264 pacientů s metastatickým adenokarcinomem pankreatu, z nichž 147 dostávalo přípravek ONIVYDE v monoterapii (120 mg/m^2) a 117 dostávalo přípravek ONIVYDE (80 mg/m^2) v kombinaci s 5-FU/LV.
Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence ≥ 20 %) přípravku ONIVYDE + 5-FU/LV byly: průjem, nauzea, zvracení, snížená chuť k jídlu, neutropenie, únava, astenie, anémie, stomatitida a pyrexie.
Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) léčby přípravkem ONIVYDE byly průjem, zvracení, febrilní neutropenie, nauzea, pyrexie, sepse, dehydratace, septický šok, pneumonie, akutní renální selhání a trombocytopenie.
Četnosti výskytu nežádoucích účinků vedoucích k trvalému ukončení léčby byly 11 % v ramenu s přípravkem ONIVYDE + 5-FU/LV a 12 % v ramenu s monoterapií.
Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly infekce a průjem v ramenu s přípravkem ONIVYDE + 5-FU/LV a zvracení a průjem v ramenu s monoterapií.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

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

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA*	**Četnost nežádoucího účinku****
Infekce a infestace	*Časté:* septický šok, sepse, pneumonie, febrilní neutropenie, gastroenteritida, orální kandidóza *Méně časté:* biliární sepse
Poruchy krve a lymfatického systému	*Velmi časté:* neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie *Časté:* lymfopenie
Poruchy imunitního systému	*Méně časté: hypersenzitivita*
Poruchy metabolismu a výživy	*Velmi časté:* hypokalemie, hypomagnezemie, dehydratace, snížená chuť k jídlu *Časté:* hypoglykemie, hyponatremie, hypofosfatemie
Psychiatrické poruchy	*Časté:* insomnie
Poruchy nervového systému	*Velmi časté:* závrať *Časté:* cholinergní syndrom, dysgeuzie
Srdeční poruchy	*Časté:* hypotenze
Cévní poruchy	*Časté:* plicní embolie, embolizace, hluboká žilní trombóza *Méně časté:* trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	*Časté:* dyspnoe, dysfonie *Méně časté:* hypoxie
Gastrointestinální poruchy	*Velmi časté:* průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, stomatitida *Časté:* kolitida, hemoroidy *Méně časté:* ezofagitida, proktitida

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA*	Četnost nežádoucího účinku**
Poruchy jater a žlučových cest	*Časté:* hypoalbuminemie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	*Velmi časté:* alopecie *Méně časté:* makulopapulózní vyrážka, diskolorace nehtu
Poruchy ledvin a močových cest	*Časté:* akutní renální selhání
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	*Velmi časté:* pyrexie, periferní otok, zánět sliznice, únava, astenie *Časté:* reakce spojená s infuzí, edém
Vyšetření	*Velmi časté*: snížení hmotnosti *Časté*: zvýšený bilirubin, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšení INR

* MedDRA verze 14.1.
** Vzhledem k malé velikosti vzorku nelze ze studie NAPOLI-1 odhadnout vzácnou četnost výskytu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

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

Neutropenie/leukopenie
Neutropenie/leukopenie byla nejvýraznější důležitou hematologickou toxicitou. Neutropenie 3. nebo vyššího stupně se vyskytovala častěji u pacientů léčených přípravkem ONIVYDE + 5-FU/LV (27,4 %) než u pacientů léčených 5-FU/LV (1,5 %). Febrilní neutropenie/sepse se objevovala častěji v ramenu s přípravkem ONIVYDE + 5-FU/LV [u 4 pacientů (3,4 %)] než v kontrolním ramenu s 5-FU/LV [u 1 pacienta (0,7 %)].

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

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

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

Průjem a související nežádoucí účinky
Průjem je velmi častým nežádoucím účinkem, který vede ke kolitidě, ileu, gastroenteritidě, únavě, dehydrataci, úbytku tělesné hmotnosti, renálním toxicitám, hyponatremii a hypokalemii. Byla zaznamenána porucha funkce ledvin a akutní renální selhání, obvykle u pacientů, kteří byli dehydratováni v důsledku závažného zvraceni a/nebo průjmu. V klinické studii se vyskytl průjem 3. nebo 4. stupně u 15 ze 117 pacientů (12,8 %) léčených přípravkem ONIVYDE + 5-FU/LV. U pacientů s pozdním průjmem byl medián doby do pozdního nástupu průjmu 8 dní od předchozí dávky přípravku ONIVYDE. Může se vyskytnout průjem s časným nástupem, který se typicky objevuje ≤ 24 hodin po podání dávky a obvykle bývá přechodný. Průjem s časným nástupem mohou

také provázet cholinergní příznaky, které mohou zahrnovat rinitidu, zvýšenou salivaci, zrudnutí, diaforézu, bradykardii, miózu a hyperperistaltiku, která může vyvolat břišní křeče. V klinické studii se časný nástup průjmu objevil u 35 pacientů (29,9 %) a cholinergní příhody se vyskytly u 4 pacientů (3,4 %) léčených přípravkem ONIVYDE + 5-FU/LV.
Při průjmu 2.–4. stupně pozastavte podávání přípravku ONIVYDE a zahajte léčbu průjmu. Když průjem ustoupí na 1. stupeň, zahajte znovu podávání přípravku ONIVYDE ve snížené dávce (viz bod 4.2).

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

Jiné zvláštní populace

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

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

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

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

Pacienti s alelou UGT1A1
U osob, které jsou 7/7 homozygoty alely *28 genu UGT1A1*28, existuje zvýšené riziko neutropenie při léčbě nelipozomálním irinotekanem. V klinické studii hodnotící přípravek ONIVYDE + 5-FU/LV byla četnost neutropenie ≥ 3. stupně u těchto pacientů [2 ze 7 (28,6 %)] obdobná jako četnost u pacientů, kteří nejsou homozygoty alely UGT1A1*28 a dostali počáteční dávku přípravku ONIVYDE 80 mg/m^2 [30 ze 110 (27,3 %)] (viz bod 5.1).

Pacienti s podváhou (body mass index < 18,5 kg/m^2)
V klinické studii hodnotící přípravek ONIVYDE + 5-FU/LV byl u 5 z 8 pacientů s podváhou zaznamenán nežádoucí účinek 3. nebo 4. stupně, většinou myelosuprese, přičemž u 7 z 8 pacientů byla nutná úprava dávky, například odložení dávky, snížení dávky nebo ukončení léčby (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních byl přípravek ONIVYDE podáván v dávkách až 240 mg/m^2 pacientům s různými nádory. Nežádoucí účinky u těchto pacientů byly obdobné jako nežádoucí účinky hlášené při doporučeném dávkování a režimu.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku ONIVYDE byla hodnocena v multinárodním, randomizovaném, otevřeném, kontrolovaném klinickém hodnocení (NAPOLI-1), které testovalo dva léčebné režimy u pacientů s metastatickým adenokarcinomem pankreatu a zdokumentovanou progresí onemocnění po léčbě gemcitabinem nebo po terapii obsahující gemcitabin. Toto hodnocení bylo navrženo za účelem

vyhodnocení klinické účinnosti a bezpečnosti monoterapie přípravkem ONIVYDE nebo kombinace přípravku ONIVYDE + 5-FU/LV v porovnání s aktivní kontrolou v ramenu 5-FU/LV.

Pacienti randomizovaní k léčbě přípravkem ONIVYDE + 5-FU/LV dostávali přípravek ONIVYDE v dávce 80 mg/m^2 formou intravenózní infuze po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m^2 intravenózně po dobu 30 minut a poté 5-FU 2400 mg/m^2 intravenózně po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Pacientům, kteří jsou homozygoty alely UGT1A1*28 byla podána nižší úvodní dávka přípravku ONIVYDE (viz bod 4.2). Pacienti randomizovaní k léčbě 5-FU/LV dostávali leukovorin 200 mg/m^2 intravenózně po dobu 30 minut a poté 5-FU 2000 mg/m^2 intravenózně po dobu 24 hodin, s podáváním 1., 8., 15. a 22. den 6týdenního cyklu. Pacienti randomizovaní k monoterapii přípravkem ONIVYDE dostávali 120 mg/m^2 formou intravenózní infuze po dobu 90 minut každé 3 týdny.

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

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

V populaci se záměrem léčby (všichni randomizovaní pacienti) byl medián věku 63 let (rozmezí 31–87 let), 57 % bylo mužů, 61 % bylo bělochů a 33 % asijských pacientů. Počáteční průměrná hladina albuminu byla 3,6 g/dl a počáteční KPS byl 90–100 u 55 % pacientů. Charakteristiky onemocnění zahrnovaly 68 % pacientů s jaterními metastázami a 31 % s plicními metastázami; 12 % pacientů bylo bez jakékoli přechozí linie léčby metastáz, 56 % pacientů absolvovalo 1 předchozí linii léčby metastáz, 32 % pacientů absolvovalo 2 nebo více předchozích linií léčby metastáz.

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

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

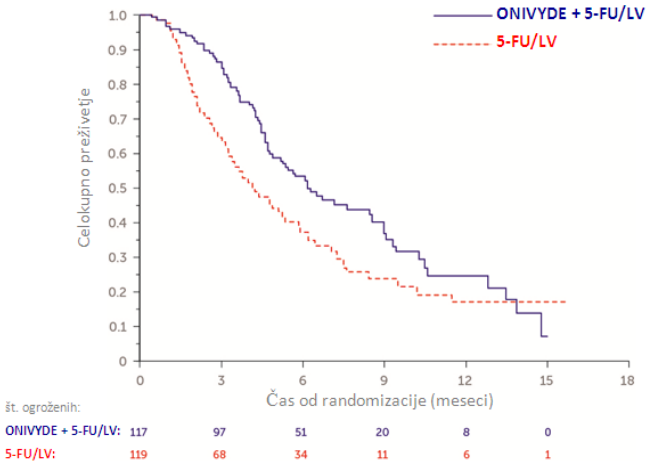
	ONIVYDE + 5-FU/LV (N = 117)	**5-FU/LV (N = 119)**
Celkové přežití[1]		
Počet případů úmrtí, n (%)	**75 (64)**	**80 (67)**
Medián OS (měsíce)	6,1	4,2
(95% CI)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Poměr rizik (95% CI)[3]	0,67 (0,49-0,92)	
p-hodnota[4]	0,0122	

	ONIVYDE + 5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Přežití bez progrese[1,2]		
Smrt nebo progrese, n (%)	83 (71)	92 (77)
Medián PFS (měsíce)	3,1	1,5
(95% CI)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Poměr rizik (95% CI)[3]	0,56 (0,41-0,75)	
p-hodnota[4]	0,0001	
Míra objektivní odpovědi[2]		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95% CI míry[5]	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Rozdíl v míře (95% CI)[5]	15,4 (8,5; 22,3)	
p-hodnota[6]	< 0,0001	

1 Medián je Kaplan-Meierův odhad mediánu doby přežití.
2 Dle doporučení RECIST, v. 1.1.
3 Analýza podle Coxova modelu
4 Nestratifikovaný log-rank test
5 Na základě normální aproximace
6 Fisherův exaktní test

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

Obrázek 1: Celkové přežití



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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Plazmatická farmakokinetika celkového irinotekanu a celkového SN-38 byla hodnocena u pacientů s nádorovým onemocněním, kterým byl podáván přípravek ONIVYDE jako monoterapie nebo jako součást kombinované chemoterapie v dávkách 60 až 180 mg/m². Farmakokinetické parametry analytů celkový irinotekan a SN-38 po podání přípravku ONIVYDE 80 mg/m² jsou uvedeny v tabulce 5.

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

Analyt	FK parametry	Jednotka	Geometrický průměr u přípravku ONIVYDE (95% CI)[a] 80 mg/m²(n = 353)[b]	Průměr u nelipozomálního irinotekanu (SD) 125 mg/m² (n = 99)[c]
Celkový irinotekan	AUC	ng.h/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C_{max}	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Clearance (CL)	l/h/m²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Objem (V)	l/m²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	$t_{1/2\ efektivní}$	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
Celkový SN-38	AUC	ng.h/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C_{max}	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	$t_{1/2\ efektivní}$	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SD = standardní odchylka
AUC = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace (extrapolováno na nekonečno pro přípravek ONIVYDE a AUC24h pro nelipozomální irinotekan)
C_{max} = maximální plazmatická koncentrace
$t_{1/2\ efektivní}$ = efektivní poločasy
[a]Hodnoty jsou vypočteny z populační FK analýzy
[b]N = 353 se týká všech subjektů zahrnutých do populační FK analýzy
[c]Hodnoty jsou získány z publikovaných údajů [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res*. 15. června 2006; 12:3782-91]

Distribuce

Přímé měření lipozomálního irinotekanu ukazuje, že 95 % irinotekanu zůstává během cirkulace v lipozomálním pouzdru. Nelipozomální irinotekan vykazuje velký distribuční objem (138 l/m²).

Distribuční objem přípravku ONIVYDE 80 mg/m^2 byl 2,6 l/m^2, což naznačuje, že se distribuce přípravku ONIVYDE ve značné míře omezuje na vaskulární tekutinu.
Vazba přípravku ONIVYDE na bílkoviny v plazmě je zanedbatelná (< 0,44 % celkového irinotekanu v přípravku ONIVYDE). Vazba nelipozomálního irinotekanu na bílkoviny v plazmě je střední (30 % až 68 %) a SN-38 se na lidské bílkoviny v plazmě váže ve značné míře (přibližně 95 %).

Biotransformace

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

Eliminace

Dispozice přípravku ONIVYDE a nelipozomálního irinotekanu u člověka nebyla plně objasněna. Exkrece nelipozomálního irinotekanu močí představuje 11 % až 20 %, SN-38 < 1 % a glukuronidu SN-38 3 %. Kumulativní exkrece irinotekanu a jeho metabolitů (SN-38 a glukuronidu SN-38) žlučí a močí za dobu 48 hodin po podání irinotekanu se u dvou pacientů pohybovala přibližně od 25 % (100 mg/m^2) do 50 % (300 mg/m^2).

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Jiné zvláštní populace

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

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity s jednorázovou dávkou a opakovaným podáváním u myší, potkanů a psů byly cílovými orgány toxicity gastrointestinální trakt a hematologický systém. Závažnost účinků byla závislá na dávce a reverzibilní. Hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL – No Observed Adverse Effect) u potkanů a psů po 90minutové intravenózní infuzi přípravku ONIVYDE jednou za 3 týdny po dobu 18 týdnů byla nejméně 180 mg/m^2.
V bezpečnostních farmakologických studiích se psy neměl přípravek ONIVYDE žádný účinek na kardiovaskulární, hemodynamické, elektrokardiografické či respirační parametry v dávkách až 21 mg/kg (420 mg/m^2). Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů nebyly pozorovány žádné nálezy poukazující na toxicitu související s centrálním nervovým systémem (CNS).

Genotoxický a kancerogenní potenciál

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

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

Reprodukční toxicita

Nebyly provedeny žádné studie reprodukční a vývojové toxicity přípravku ONIVYDE.
Nelipozomální irinotekan byl u potkanů a králíků teratogenní při dávkách nižších, než je terapeutická dávka pro člověka. Byl prokázán pokles fertility u mláďat potkanů, kteří se narodili léčeným zvířatům a měli externí abnormality. Tento pokles nebyl pozorován u morfologicky normálních mláďat.
U březích potkaních samic byl pozorován pokles hmotnosti placenty a u potomků pokles životaschopnosti plodu a nárůst behaviorálních abnormalit.
Nelipozomální irinotekan způsoboval atrofii samčích reprodukčních orgánů jak u potkanů, tak u psů po opakovaných denních dávkách 20 mg/kg, respektive 0,4 mg/kg. Tyto účinky byly reverzibilní po ukončení léčby.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lipidy tvořící lipozomy
Kolfosceryl-stearát (DSPC)
Cholesterol
Sodná sůl MPEG-DSPE

Jiné pomocné látky
Sukrosofát
Natrium-hydroxyethylpiperazinesylát (pufr HEPES)
Chlorid sodný
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
30 měsíců.

Po naředění:
Chemická a fyzikální stabilita naředěného infuzního roztoku byla prokázána po dobu až 6 hodin při teplotě 15–25 °C nebo po dobu nejvýše 24 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C).
Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I s šedou chlorobutylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem, obsahující 10 ml koncentrátu.
Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Příprava roztoku a podání

Přípravek ONIVYDE se dodává jako sterilní lipozomální disperze v koncentraci 5 mg/ml a před podáním se musí naředit. Nařeďte 5% injekčním roztokem glukózy nebo injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a připravte roztok odpovídající dávky přípravku ONIVYDE naředěného na konečný objem 500 ml. Naředěný roztok promíchejte opatrným otáčením. Naředěný roztok je čirý až mírně bělavý, až mírně opalescentní a bez viditelných částic.

Přípravek ONIVYDE se má podávat před LV a následným 5-FU. Přípravek ONIVYDE se nesmí podávat jako bolusová injekce ani jako nenaředěný roztok.

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

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

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1130/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. října 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

12/2018

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